

**BIOMIMETISCHE OXIDATION VON
ALKOHOLEN**

**DARSTELLUNG VON NAD-MODELLSUBSTANZEN
AUS DER CHINOLINREIHE
UND UNTERSUCHUNG IHRER REAKTIONEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Helmut Berenbold
aus Illwangen

1980

**BIOMIMETISCHE OXIDATION VON
ALKOHOLEN**

**DARSTELLUNG VON NAD-MODELLSUBSTANZEN
AUS DER CHINOLINREIHE
UND UNTERSUCHUNG IHRER REAKTIONEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Helmut Berenbold
aus Illwangen

1980



Dekan: Professor Dr.G.Wegner
Leiter der Arbeit: Professor Dr.I.Hagedorn
Referent: Professor Dr.I.Hagedorn
Korreferent: Professor Dr.K.Friedrich

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses: 10.Juli 1980

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

W.-H.GÜNDEL und H.BERENBOLD
"Notiz über die Reaktion quartärer 3-Chinolincarboxamid-Salze mit Kalium-tert.-butylat"
Liebigs Ann.Chem. 1978, 188

H.BERENBOLD und W.-H.GÜNDEL
"Notiz über Cyclotetrakondensate mit 1.2-Dihydrocholinstruktur"
Liebigs Ann.Chem. 1978, 532

W.-H.GÜNDEL und H.BERENBOLD
"Notiz über Darstellung und Reaktion von substituierten Trichlormethyl-dihydrochinolincarboxamiden"
Liebigs Ann.Chem. 1978, 1536

W.-H.GÜNDEL und H.BERENBOLD
"Reaktion von Carboxamiden mit Chinolinium-Salzen bei Einwirkung von Base"
Z.Naturforsch. 34b, 64 (1979)

W.-H.GÜNDEL und H.BERENBOLD
"Redoxreaktion zwischen Chinolinium-Salzen und Alkoholaten"
Z.Naturforsch. 34b, 1587 (1979)

W.-H.GÜNDEL und H.BERENBOLD
"Reaktionen von Isochinolinium-Salzen mit Alkoholaten"
Z.Naturforsch. 34b, 1593 (1979)



Inhaltsverzeichnis

Seite

A) EINLEITUNG	1
B) ERGEBNISSE UND IHRE DISKUSSION	9
I) Quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salze	9
1) Cyclotetrakondensate	9
a) Chinaldin-Derivate	11
b) Lepidin-Derivate	16
c) Einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate	19
α) mit 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten	20
β) mit 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten	28
d) Isomerisierung; 1.2-, 1.4-Dihydrountereinheiten.	33
2) Linearkondensate	40
3) Reaktionen von I 1) und I 2)	48
a) mit Chloroform	51
b) mit Alkoholen	57
c) mit acidifizierten Alkoholen	59
4) Redoxreaktionen von I 1) mit Alkoholen	60
II) Quartäre 3-Cyanchinolinium-Salze	68
1) Carboxamid-Einlagerungsprodukte	70
2) Redoxreaktionen von II 1) mit Alkoholen	78
III) Redoxreaktionen von Alkoholat	82
1) mit quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen	82
2) mit quartären 3-Cyanchinolinium-Salzen	85
IV) Quartäre 4-Carbamoyl- und 4-Cyanisochinolinium-Salze	89
1) Cyclotetrakondensate; Vergleich	89
2) Carboxamid-Einlagerungsprodukte	102
3) Redoxreaktionen von IV 1) und IV 2) mit Alkoholen ..	106
V) Reoxidation des Dihydrochinolin-Systems zur Chinolinium- Stufe	109
C) AUSBLICK	114
D) ZUSAMMENFASSUNG	119
E) EXPERIMENTELLER TEIL.....	123
F) FORMEL-ÜBERSICHT (herausklappbar)	163
G) LITERATURVERZEICHNIS	165

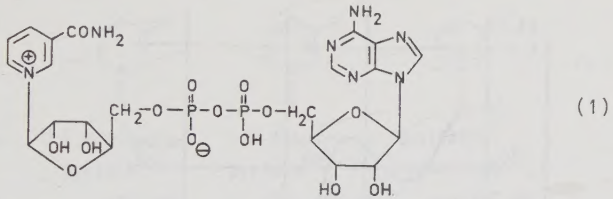


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545304_0019

A) EINLEITUNG

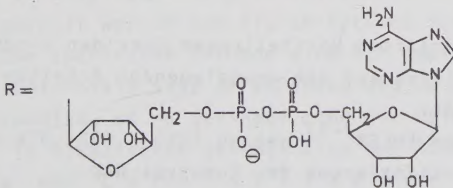
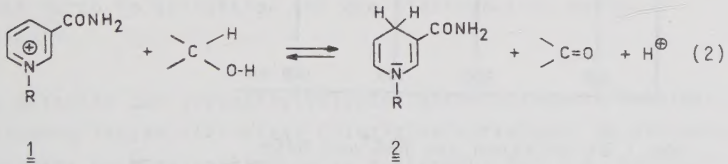
Für die Oxidation einer primären oder sekundären alkoholischen Gruppe steht dem Organismus das Coenzym NAD^+ zur Verfügung.



(1)

Nikotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid (NAD)

Unter dem katalysierenden Einfluß eines Enzyms, einer Dehydrogenase, findet eine Redoxreaktion statt, in welcher die alkoholische Gruppe oxidiert und der quartäre Nikotinsäureamidteil des NAD^+ reduziert wird¹⁾.



Die bei dieser Oxidation freiwerdende Energie wird in einer gekoppelten Reaktion im ATP (Adenosintriphosphat) als energiereiche Phosphorsäureanhydridbindung gespeichert¹⁾.

Das Substrat Alkohol liefert ein Hydridion und ein Proton. Das Hydridion wird vom Pyridiniumring übernommen, welcher damit seinen polaren Charakter verliert: Es entsteht ein 1.4-Dihydropyridin-Derivat 2. Dieser Vorgang ist UV-spektroskopisch eindeutig zu verfolgen¹⁾.

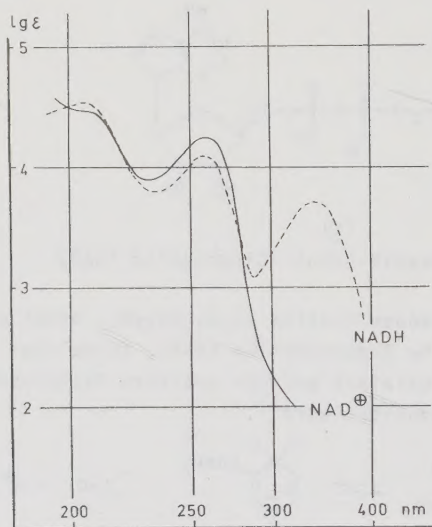
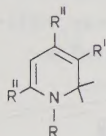


Abb.1 UV-Spektren von NAD⁺ und NADH

Diese ungewöhnlich präzisen Vorstellungen über den biochemischen Prozess basieren auf den grundlegenden Arbeiten zweier Arbeitsgruppen:

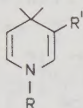
- 1.) WARBURG²⁾ und von EULER³⁻⁵⁾ gelang 1933 - 1936 die Isolierung und Identifizierung des Coenzyms NAD.
- 2.) WALLENFELS und Mitarbeiter^{6,7)} haben die nun schon als klassisch geltenden Hydrierungsprinzipien für quater-nierte Pyridine ermittelt: Einwirkung von Natriumborhydrid auf das Pyridiniumsystem bewirkt Hydrierung zu 1.2- oder 1.6-Dihydropyridinen, Dithionit liefert ein 1.4-Dihydroprodukt.

Die spektralen Daten wurden eindeutig den Strukturen zugeordnet und somit konnte WALLENFELS die Konstitution des NADH (2) als die eines 1.4-Dihydronikotinsäureamid-Adenin-Dinucleotids⁸⁾ beweisen.



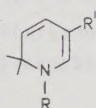
1.2-Dihydropyridin^{6b)}

$\lambda_{\max} = 392 \text{ nm}$



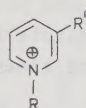
1.4-Dihydropyridin^{6c)}

$\lambda_{\max} = 350 \text{ nm}$



1.6-Dihydropyridin^{6b)}

$\lambda_{\max} = 355,265 \text{ nm}$



Quartäres Pyridinium⁶⁵⁾

$\lambda_{\max} = \text{ca. } 260 \text{ nm}$

(4)

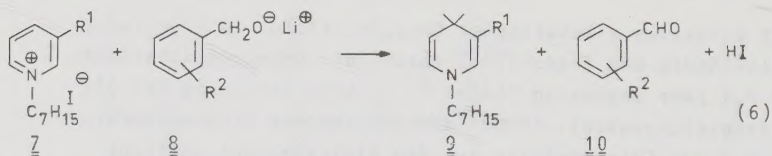
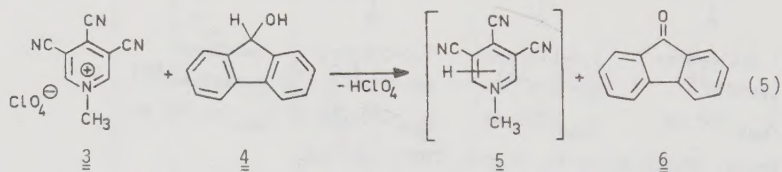
$R = \text{z.B. } \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2 (2.6), R' = \text{z.B. } \text{CONH}_2, R'' = \text{CH}_3$

Die Oxidation alkoholischer Gruppen erfolgt im Organismus vollständig und freiwillig, obwohl die Redoxpotentiale bei pH 7,4 sehr ungünstig liegen⁹⁾. Eine Erklärung ist ein Fließgleichgewicht, in dem die entstandene Carbonylverbindung durch Folgereaktion aus dem Gleichgewicht entfernt wird¹¹⁾.

Am Beispiel der enzymkatalysierten quantitativen Alkoholbestimmung lassen sich diese Prinzipien aufzeigen: Um die entstandene Carbonylverbindung zu entfernen, muß z.B. Semicarbazid zugesetzt werden und als pH-Optimum für die Ausführung dieser spektralen Methode wird 8,5 empfohlen¹²⁾. Denn die Redoxpotentiale sind pH-abhängig und je alkalischer das Reaktionsmedium, um so geringer sind die Potentialdifferenzen. Nur im Alkalischen gelingt also bei Anwesenheit von Enzym und Carbonylfänger die Redoxreaktion.

Ohne Dehydrogenase ist es weder mit NAD^+ noch mit einer entsprechenden Modellsubstanz bisher gelungen, einen Alkohol in mehr als Spuren zu oxidieren, wenn man unter " NAD^+ -Modellsubstanz" ein quartäres Salz des Nikotinsäureamids versteht. Die im Organismus ablaufende Redoxreaktion ließ sich bisher

nur unter speziellen Bedingungen mittels Modells-substanzen nachvollziehen: WALLENFELS und HANSTEIN²⁴⁾ gelang die Dehydrierung von Fluorenol-(9) (4) zu Fluorenon (6) bei Einsatz von 1-Methyl-3.4.5-tricyanpyridiniumperchlorat (3), welches ein höheres Oxidationspotential als quartäres Nikotinamid-Salz hat. SHIRRA und SUC K LING²⁵⁻²⁷⁾ konnten Lithiumsalze der relativ leicht oxidierbaren Benzylalkohole 8 mit Pyridinium-Salzen 7 zu einem Benzaldehyd-Derivat 10 oxidieren.

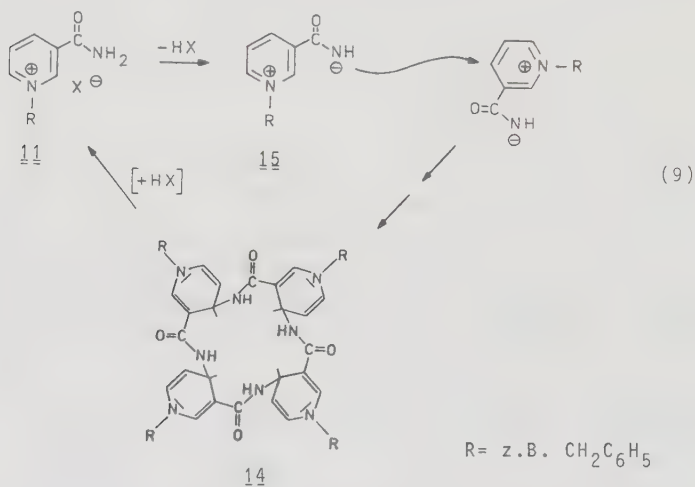


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}, \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}; \text{R}^2 = \text{m-Cl}, \text{H}, \text{p-CH}_3, \text{p-OCH}_3, \text{p-N}(\text{CH}_3)_2$

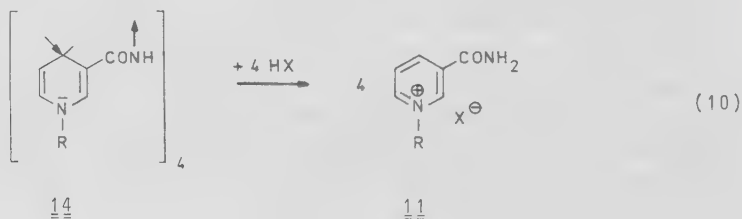
Eine Erklärung, warum es bislang nicht gelang, quartäre Nikotinsäureamid-Salze durch Alkohole oder Alkoholate in Modellreaktionen zu reduzieren, ist nicht nur die ungünstige Gleichgewichtslage. Die die Redoxreaktion begünstigende Base Alkoholat reagiert selbst mit den Pyridinium-Salzen schneller als die Hydridübertragung erfolgt²⁸⁾.

So intensiv die Rückreaktion (Gl.2), die Hydrierung von Carbonylverbindungen mit NADH-Modellen auch untersucht wurde, wie es durch zahlreiche Publikationen belegt ist^{13-15, 19-23)}, für die biomimetische Alkoholorxidation durch Nikotinsäureamid-Salze blieb der Erfolg aus. Die wenigen Publikationen, in denen über Umsetzung von Nikotinsäureamid-Salzen (11) mit Alkoholaten berichtet wird, geben nur einen Hinweis auf mögliche Nebenreaktionen, z.B. Gl.7²⁸⁾.

der sehr gut in z.B. Methylendichlorid löslich ist. Durch stöchiometrische Menge Base, z.B. Alkoholat, wird aus einem Nikotinsäureamid-Salz ein Mol HX abgespalten. Das resultierende Betainmolekül 15 vereinigt sich mit drei weiteren zu gut kristallisierenden Cyclotetrakondensaten 14.

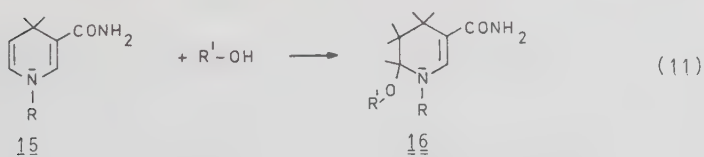


Auch dies ist eine Reaktion, die gegenüber dem Redoxvorgang begünstigt ist. Im allgemeinen sind Anlagerungsprodukte relativ instabil¹⁰⁾. Die besondere Stabilität von 14 wird durch vier intramolekulare Wasserstoffbrücken bewirkt, wie durch die Röntgenstrukturanalyse³³⁾ bewiesen wurde. Die Cyclotetrakondensate 14 reagieren mit aciden Verbindungen quantitativ unter Rückbildung der Salzstruktur. Man kann in ihnen also lipophile, maskierte Nikotinsäureamid-Salze sehen.

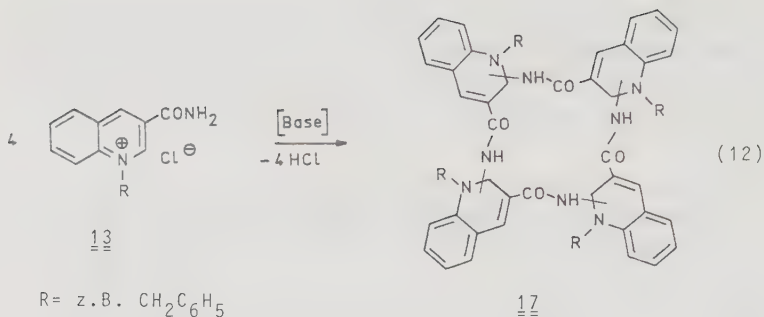


Die Überlegungen, die zu der Vorstellung führten, daß die Cyclotetrakondensate 14 oder das in ihnen enthaltene Reaktionsprinzip - durch Anlagerung von Carboxamidgruppen entsteht ein lipophil maskiertes Pyridinium-Salz - einen Beitrag zur enzymatischen Alkoholoxidation liefern könnte, sind folgende:

- 1.) Einige Dehydrogenasen, die das Coenzym NAD benötigen, sind aus vier Untereinheiten aufgebaut, von denen nach THEORELL et al.³⁶⁻³⁹⁾ jede mit einem Molekül NAD verbunden ist.
- 2.) Die Cyclotetrakondensate 14 sind durch Alkohole zu spalten⁶⁵⁾. Gl.9 beschreibt eine Gleichgewichtsreaktion. Jedoch wurden die Folgeprodukte einer Redoxreaktion, ausgehend von Cyclotetrakondensaten bislang nie beobachtet. Dies liegt z.T. an den oben erwähnten weiteren Reaktionsmöglichkeiten der bei Spaltung entstehenden Pyridinium-Salze 11, die bei Einwirkung von Alkoholat ablaufen, aber auch an der thermischen Instabilität und der Reaktionsfähigkeit der Dihydrinikotinamide 15, z.B. Enaminreaktion mit Alkoholen zu 16⁴⁰⁾.



Trotz der entmutigenden Ergebnisse mit den hypothetisch so erfolgsversprechenden, weil lipoidlöslichen Cyclotetrakondensaten aus NAD^+ -Modells-substanzen, wurden nun in der vorliegenden Arbeit die Untersuchungen zum Thema biomimetische Oxidation von Alkoholen dennoch weitergeführt. Denn: Mit Cyclotetrakondensaten aus quartären 3-C h i n o l i n-carboxamid-Salzen 13, die in der eigenen Diplomarbeit⁴¹⁾ erstmals hergestellt worden waren, können die oben angeführten Schwierigkeiten umgangen werden.



Diese Cyclotetrakondensate 17 sind thermisch erheblich stabiler als jene der Nikotinsäureamidreihe. In quartären 3-Chinolinicarboxamid-Salzen 13 ist ferner die 5.6-Stellung der quartären Nikotinamid-Salze durch den annellierte Benzolkern blockiert und damit ein Angriffspunkt weniger vorhanden. Die in einer positiv verlaufenden Redoxreaktion entstehenden 1.4-Dihydrochinolinicarboxamide 12 können keine Enaminreaktion eingehen und sind zusätzlich, wie literaturbekannt^{48,52}), stabiler als die entsprechenden Dihydronikotinsäureamide 15.

Aufgrund dieser Überlegungen wurden die Resultate der Diplomarbeit⁴¹⁾ weiteren Untersuchungen zugrunde gelegt. Die seitherzeit hergestellten Cyclotetrakondensate 17 aus quaternisiertem 3-Chinolinicarboxamid sollten nun hinsichtlich ihrer Eignung überprüft werden als lipophil maskierte NAD-Modelle bei der Alkoholoxidation zu dienen.

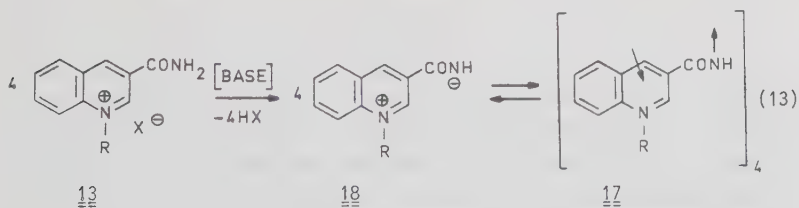
Ein besonderer wissenschaftlicher Reiz dieser Aufgabenstellung lag darin, unter diesem neuen Konzept den biochemischen Vorgang - enzymfrei - im Reagenzglas nachzuvollziehen, um so Einblick in das Naturgeschehen gewinnen zu können.

B) ERGEBNISSE UND IHRE DISKUSSION

I) Quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salze

1.) Cyclotetrakondensate

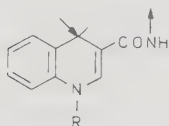
Erste Untersuchungen, Cyclotetrakondensate aus quartären 3-Carbamoyl-chinolinium-Salzen darzustellen, erfolgten während der eigenen Diplomarbeit⁴¹⁾, in der quartäre 3-Carbamoyl-chinolinium-Salze 13 synthetisiert und ihr Verhalten gegenüber Basen untersucht wurden. Es zeigte sich, daß bei Einwirkung von Basen, wie zum Beispiel Alkoholat, auf eine Suspension von quartärem Salz 13 die Carboxamidgruppe deprotoniert wurde und sich in den Chinolinium-Ring eines weiteren Moleküls einlagerte. Dieses Reaktionsschema erklärte die Entstehung der Cyclotetrakondensate 17. Weitere Basen, die für diese Reaktion eingesetzt werden konnten, waren Metallhydride, 1.4-Diazabicyclo-[2.2.2]-octan, 2.6-Di-tert.-butylphenolat und kristallwasserhaltiges Bariumhydroxid.



Die Einlagerung einer Carboxamidgruppe in einen Chinolinium-Ring unter Einwirkung von Base und die Ausbildung von Cyclotetrakondensaten war bis zu diesem Zeitpunkt bei Chinolinium-Verbindungen noch nicht beobachtet worden.

Kristallwasserhaltiges Bariumhydroxid in Methylendichlorid hatte sich als am besten geeignet erwiesen, um Cyclotetrakondensate 17 darzustellen: Das quartäre Salz 13 und das kristallwasserhaltige Bariumhydroxid lösen sich in Methylendichlorid nur mäßig, das entstehende Cyclotetrakondensat dagegen gut, so daß eine Verschiebung des Gleichgewichts zum gewünschten Produkt hin eintritt.

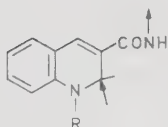
Die Ultraviolett-Spektren der Cyclotetrakondensate 17 wiesen entgegen der Erwartung nicht nur Banden auf, die einer 1.4-Dihydrochinolin-Struktur entsprechen, sondern auch solche, die zu einer 1.2-Dihydrochinolinstruktur gehören. Dies deutete darauf hin, daß keine einheitliche Verknüpfung der vier Dihydro-3-chinolin-carboxamid-Untereinheiten vorlag, sondern in einem Molekül Cyclotetrakondensat sowohl eine Verknüpfung über die 2-Stellung wie auch über die 4-Stellung der Dihydrochinolin-Ringe stattfand, so daß Verknüpfungsisomere erhalten wurden.



1.4-Dihydrostruktur

UV: $\lambda_{\max} = 340 \text{ nm}$

(14)



1.2-Dihydrostruktur

UV: $\lambda_{\max} = 400, 300 \text{ nm}$

Im Gegensatz zum Verhalten der quartären Nikotinsäureamid-Salze* 11 gegenüber Base, wo immer nur einheitlich über die 4-Stellung der Dihydropyridin-Untereinheiten verknüpfte Cyclotetrakondensate (14) beobachtet worden waren³⁰⁻³²), war die 2-Stellung des Chinolinium-Ringes für die Einlagerung der Carboxamidgruppe positiviert genug, so daß ein neuer Typ von Cyclotetrakondensaten entstehen konnte. Die Stelle der Verknüpfung innerhalb eines Moleküls war abhängig vom Substituenten am N-Atom des Chinolinium-Ringes: Bei einem Benzyl-Rest zeigte das UV-Spektrum des entstandenen Cyclotetrakondensates ein Verknüpfungsverhältnis von zwei 1.2-Dihydro- zu zwei 1.4-Dihydrochinolin-Untereinheiten, bei 2.6-Dichlorbenzyl- und n-Propyl-Resten dagegen eine 1.2-Dihydro- zu drei

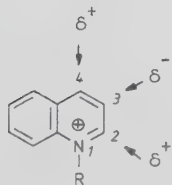
*Die Bezeichnung "Nikotinsäureamid" wird im folgenden Text mit der in der Literatur üblichen Schreibweise "Nikotinamid" abgekürzt.

1.4-Dihydrochinolineeinheiten. Die Möglichkeit, daß es sich um ein Cyclotetrakondensat-Isomerengemisch handelte, bestehend aus einheitlich über die 2-Stellung und einheitlich über die 4-Stellung verknüpften Dihydrochinolin-Untereinheiten, wurde aufgrund der Versuchsergebnisse ausgeschlossen. Wie spätere Untersuchungen zeigten, sind diese Cyclotetrakondensate von den einheitlich verknüpften Isomeren im Dünnschichtchromatogramm und im UV-Spektrum eindeutig zu unterscheiden. Versuche unter diesen Bedingungen einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate zu erhalten, schlugen seinerzeit trotz zahlreicher Versuche fehl.

Ausgehend von den Ergebnissen der Diplomarbeit war nun das erste Ziel dieser Arbeit die Synthese von einheitlich verknüpften Cyclotetrakondensaten aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen.

B I 1 a) Chinaldin-Derivate

Bekanntlich besitzt das quartäre Chinolinium-Kation zwei positivierte Stellen für einen nucleophilen Angriff⁴²⁾, nämlich die 2- und die 4-Stellung. Der Elektronenzug des quartären Stickstoffatoms ist verantwortlich für die verminderte Elektronendichte an den Kohlenstoffatomen 2 und 4 des Chinolinium-Ringes. Es lagerten sich deshalb die bei Umsetzung von

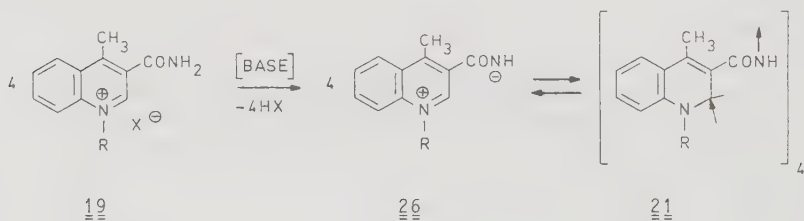


(15)

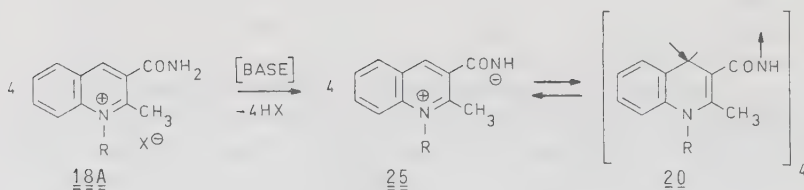
quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen 13 mit Base entstehenden Betaine 18 in der 2- oder 4-Position des Chinolinium-Ringes ein, so daß letztlich Verknüpfungs-isomere resultierten.

Es bot sich daher an, eine der beiden zur Anlagerung befähigte Stellen am Chinolinium-Ring durch einen raumerfüllenden Substituenten zu blockieren, um so eine einheitliche Verknüpfung der Dihydrochinolinuntereinheiten im Cyclotetrakondensat

zu erzwingen. Erfolgversprechend schien der Einsatz von quartären 3-Carbamoylchinaldinium- 18 A und von quartären 3-Carbamoyllepidinium-Salzen 19 zu sein. Derivate des Chinaldins tragen in 2-Stellung, die des Lepidins in der 4-Stellung eine Methylgruppe, so daß aus den Ersteren Cyclotetrakondensate zu erwarten waren, deren Dihydrochinolinuntereinheiten einheitlich in 4-Stellung, bei den Letzteren solche, deren Untereinheiten einheitlich in 2-Stellung der Dihydrochinolinringe verknüpft sind.

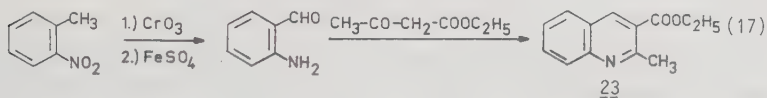


(16)

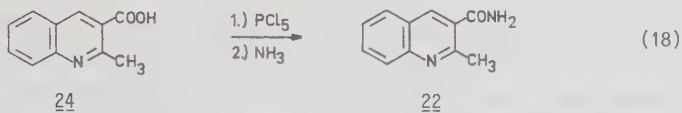


Erste Versuche zur Darstellung eines quartären 3-Carbamoylchinaldinium-Salzes 18 A wurden bereits in der Diplomarbeit⁴¹⁾ unternommen. Die Synthese des 3-Chinaldincarboxamids (22) war literaturbekannt⁴³⁾. Es sollte durch eine achtwöchige Ammonolyse des entsprechenden Esters (23) darstellbar sein. Experimentelle Daten waren aber nicht beschrieben. Aufgrund der langen Reaktionszeit war diese Darstellung von 3-Chinaldincarboxamid wenig geeignet, und so wurden neue Wege für die Synthese gesucht.

Ausgehend vom entsprechenden Ester (23)⁴⁴⁾, der durch Oxidation von o-Nitrotoluol zum o-Nitrobenzaldehyd, anschließender Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe und Cyclisierung mit Acetessigester entstand, gelang es durch alkalische Verseifung die 3-Chinaldincarbonsäure (24) darzustellen.

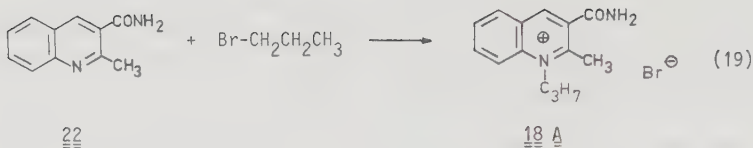


Während 3-Chinolincarbonsäure bereits mit Thionylchlorid zum Säurechlorid reagierte, gelang bei der homologen Säure die Darstellung des Säurechlorids erst mit Phosphorpentachlorid. Mit Ammoniak resultierte dann das Säureamid 22 in 6 proz. Ausbeute.



Die Quaternierung war durch die sterische Hinderung der Methylgruppe erheblich erschwert. Schon die Umsetzung des entsprechenden Esters (23) mit Methyljodid ist als Druckreaktion bei 150°C beschrieben⁴⁵⁾. Dementsprechend gelang es nicht, 3-Chinaldincarboxamid mit Benzylchlorid, -bromid oder -iodid in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Aceton, Ethanol oder Wasser als Lösungsmittel oder in der Schmelze im Bombenrohr zur Reaktion zu bringen. Ebenso wenig reagierte p-Toluolsulfonsäurebenzylester.

Die Darstellung des quartären Salzes gelang schließlich durch Umsetzung von 3-Chinaldincarboxamid mit n-Propylbromid ohne Lösungsmittel im Bombenrohr bei 180°C. Nach 30 Stunden Reaktionszeit extrahierte man aus dem kristallinen Rückstand überschüssiges n-Propylbromid mit Ether und kristallisierte aus Ethanol um. Beim Abkühlen fiel 1-Propyl-3-carbamoylchinaldiniumbromid (18 A) in bis zu 75 proz. Ausbeute an.



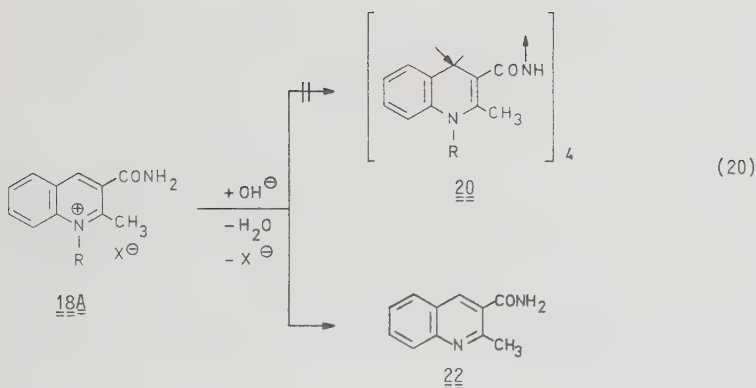
Analysendaten und Spektren von 3-Chinaldincarboxamid und dem entsprechenden quartären Salz 18 A bestätigen die Konstitution der Verbindungen.

Kristallwasserhaltiges Bariumhydroxid hatte sich als Base zur Darstellung der Cyclotetrakondensate 14 aus quartären Nikotinamid-Salzen besonders bewährt³¹⁾. Es wurde daher auch bei der Umsetzung mit quartärem Chinaldinium-Salz 18 A eingesetzt, um so einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate zu synthetisieren.

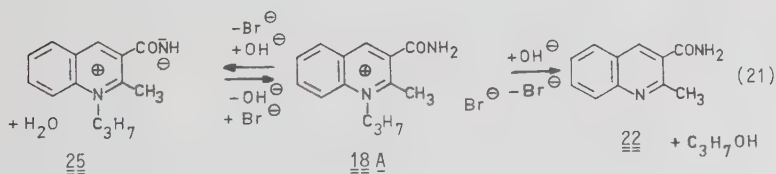
Zu einer Suspension des quartären Salzes 18 A wurde die halbmolare Menge an $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ gegeben. Nach 20 Stunden Reaktionszeit zeigte das Dünnschichtchromatogramm neben der Ausgangsverbindung ein weiteres Produkt. Es wurde deshalb die Reaktion abgebrochen und der Ansatz aufgearbeitet. Entgegen den Erwartungen konnte kein Cyclotetrakondensat isoliert werden, sondern, neben Ausgangsmaterial, in 55 proz. Ausbeute das 3-Chinaldincarboxamid. IR-, NMR-spektroskopische Daten und Schmelzpunkt stimmen mit Vergleichsmaterial überein (siehe Formelbild 20 folgende Seite).

Offensichtlich griff das Hydroxid-Ion die $\alpha\text{-CH}_2$ -Gruppe des Propylrestes nucleophil an und in einer Substitutionsreaktion entstand n-Propanol und 3-Chinaldincarboxamid.

Nicht die Bildung von Cyclotetrakondensat, sondern die Dealkylierung des Propylrestes war unter diesen Bedingungen die bevorzugte Reaktion, weil die Einlagerung des Betains 25 in den Chinolinium-Ring erschwert war: Die +I-Effekte der Methylgruppe in 2-Position und des Propylrestes am Ring-Stick-



stoff setzten die Positivierung des Chinolinium-Ringes herab, so daß schließlich durch Verschiebung des Gleichgewichtes, wie es Formelbild 21 zeigt, die Dealkylierung zur Hauptreaktion wurde.



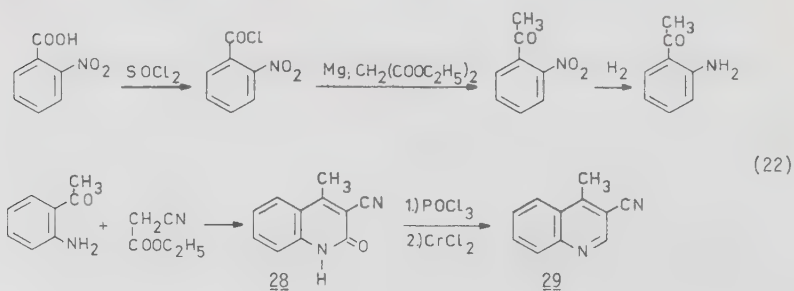
Die Minderung der Ring-Positivierung durch den +I-Effekt der beiden Alkylgruppen verhinderte letztlich die Einlagerung der Betaine zu einheitlich verknüpftem Cyclotetrakondensat. Da die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe, wie zum Beispiel einer Benzylgruppe, durch Quaternierung von 3-Chinaldincarboxamid mit Benzylhalogeniden, nicht gelang, war es unmöglich, auf diesem Weg das Syntheseziel zu erreichen.

B I 1 b) Lepidin-Derivate

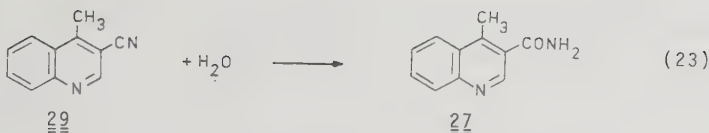
Parallel zur Präparation der 3-Chinaldincarboxamid-Derivate wurde versucht, quartäre 3-Carbamoyllepidinium-Salze 19 zu synthetisieren als Ausgangsverbindungen für die Darstellung von Cyclotetrakondensaten 21, die ausschließlich 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten enthalten.

Dieser Weg erschien erfolgversprechender zu sein, weil die Quaternierung nicht durch einen α -ständigen Alkylrest behindert ist und somit auch elektronenziehende Substituenten eingeführt werden können. Dieser elektronenziehende Rest am quartären Stickstoffatom sollte das Cyclotetrakondensat 21 stabilisieren.

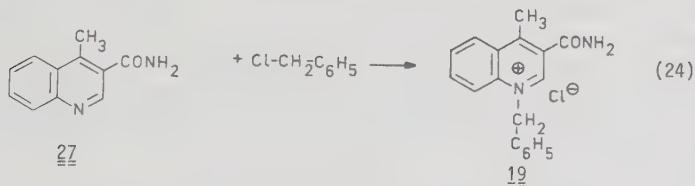
Die Darstellung der 3-Lepidincarbonsäure⁴⁶⁾ war beschrieben, das 3-Lepidincarboxamid (27) und das quartäre Salz 19 dagegen nicht. Die Synthese ging von der o-Nitrobenzoesäure aus über o-Nitroacetophenon¹⁰⁸⁾ zum o-Aminoacetophenon¹⁰⁹⁾, woraus sich durch Umsetzung mit Cyanessigester das Lepidin-System (28)¹¹⁰⁾ aufbauen ließ.



Nach einer von A. GALANT⁴⁷⁾ für die Verseifung von 3-Pyridin-carbonitril beschriebenen Methode konnte dann das entsprechende Carboxamid 27 gewonnen werden: 29⁴⁶⁾ ließ sich durch Kochen in Wasser mit einem Anionenaustauscher, der zuvor mit Hydroxylionen beladen und anschließend neutral gewaschen worden war, quantitativ zum 3-Lepidincarboxamid verseifen.



Die Quaternierung mit Benzylhalogeniden bereitete keine Schwierigkeiten: 3-Lepidincarboxamid reagierte mit Benzylchlorid in absolutem Acetonitril bei 80°C zum 1-Benzyl-3-carbamoyllepidiniumchlorid (19).

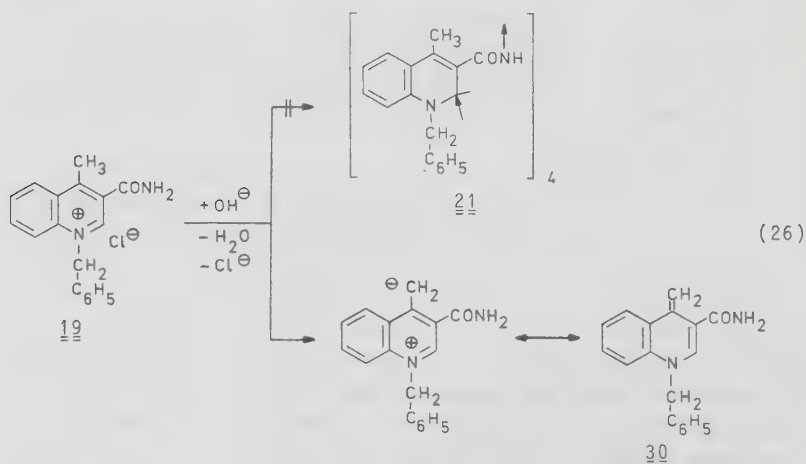


Das beim Quaternieren in Acetonitril als Lösungsmittel ausfallende Salz konnte durch Umkristallisieren aus absolutem Ethanol in bis zu 90 proz. Ausbeute analysenrein erhalten werden. 19 ist hygroskopisch. Das literaturneue 3-Lepidincarboxamid, so wie das dargestellte quartäre Salz 19 wurde jeweils durch die Werte der Elementaranalyse, durch IR- und ¹H-NMR-Spektren in der Konstitution gesichert. Um Cyclotetra-kondensate mit vier einheitlichen 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten darzustellen, wurde das quartäre Salz 19 in Methylendichlorid suspendiert und mit kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid im Molverhältnis 2:1 versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur war die Suspension gelblich gefärbt und am Boden des Reaktionsgefäßes hatte sich ein weißer, schmieriger Niederschlag von Bariumchlorid abgeschieden. Die Reaktion wurde abgebrochen und die Suspension filtriert. Beim Eindampfen des Methylendichlorid-Extraktes fiel bereits ein gelblich-weißes, feinkristallines Produkt aus, das abgesaugt und getrocknet wurde. Es löste sich nur mäßig in Methylendichlorid oder Chloroform, dafür aber gut in Methanol. Beim Einleiten von Salzsäuregas in eine methanolische Lösung dieses Produktes entstand wieder das quartäre Lepidinium-Salz 19.

Das ^1H -NMR-Spektrum dieses Produktes zeigte im Bereich der Methylgruppe das erwartete Signal für die Methylgruppe nicht, stattdessen aber im Bereich der Methylengruppen neben dem Singulett der N-Methylengruppe noch Signale einer weiteren Methylengruppe, deren Protonen magnetisch nicht äquivalent waren und deshalb geminale Kopplung aufwiesen. Außerdem war das Signal für beide Protonen der Carboxamidgruppe vorhanden.

Das chromatographische Verhalten und die spektroskopischen Daten schlossen das Vorliegen eines Cyclotetrakondensates 21 aus: Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte nicht die für die Cyclotetrakondensate erwarteten Signale des N-H und des 2-H und deren Kopplung; außerdem fehlte das Signal für die Protonen der Methylgruppen. Im UV-Spektrum wurde die für eine Verknüpfung in 2-Stellung typische 1.2-Dihydrostruktur mit einem Absorptionsmaximum um 400 nm nicht beobachtet.

Die im ^1H -NMR-Spektrum beobachteten Signale im Bereich der Methylengruppen waren der Schlüssel bei der Konstitutionsermittlung: die Methylgruppe in 19 war deprotoniert worden, wobei sich die Exomethylenbase 30 ausbildete.



Eine weitere Stütze für diesen Schluß bietet das UV-Spektrum: Es zeigte mit 357 nm die Absorption einer 1.4-Dihydro-Struktur.

Vergleichbare, in 3-Stellung substituierte Chinolinium-Verbindungen, absorbieren im Bereich zwischen 340 und 360nm⁴⁸⁻⁵⁰).

Überraschend bei diesen Untersuchungen war die Beobachtung, daß die Acidität der Wasserstoffatome der Methylgruppe größer ist als die der Carboxamidgruppe. Der Elektronenzug des Benzylrestes und der Carboxamidgruppe und die Ausbildung eines konjugierten Doppelbindungssystems bei der Methylenbase 30 waren wohl die Ursachen für die Reaktion der Methylgruppe mit Bariumhydroxid, die letztlich die Bildung von einheitlich in 2-Stellung verknüpften Cyclotetrakondensaten aus quartären 3-Carbamoyl-lepidinium-Salzen verhinderte.

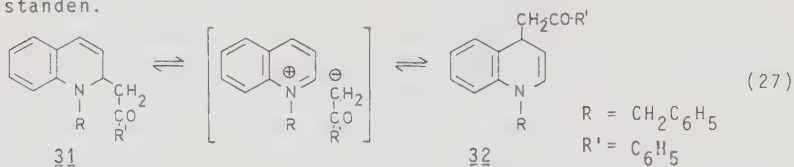
B I 1 c) Einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate

Die Versuche, einheitlich über die 2- bzw. 4-Stellung der Dihydrochinolin-Ringe verknüpfte Cyclotetrakondensate darzustellen, indem eine dieser reaktiven Stellen durch eine Methylgruppe blockiert wird, scheiterten an unerwarteten Nebenreaktionen. Schon einfache Variationen des 3-Carbamoylchinolinium-Grundgerüsts stören also die Bildung der Cyclotetrakondensate empfindlich. Es war daher ratsam, den 3-Carbamoylchinolinium-Grundkörper unverändert zu lassen und stattdessen nach anderen Wegen zu suchen, um einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate zu gewinnen.

Die Orientierung bei nucleophilen Anlagerungsreaktionen am Chinoliniumring hängt von der Art der Substitution am Chinoliniumring in 1- und 3-Stellung und vom angreifenden Nucleophil ab^{51,52}). Die ungleiche Positivierung in 2- und 4-Stellung des Chinoliniumrings konnte u.U. für die Produktverteilung ausgenutzt werden.

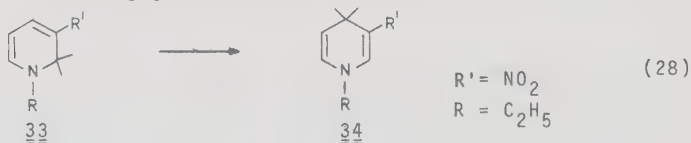
KRÜHNKE und VOGT^{53,54}) beschrieben die Einlagerung von Methyl- und Methylenketonen in Chinolinium-Kationen unter Einwirkung

von Natronlauge, wobei 1.2-Dihydro- und 1.4-Dihydro-Verbindungen nebeneinander mit unterschiedlicher Produktverteilung entstanden.



Eine Umlagerung des 1.2-Dihydrochinolins 31 in das entsprechende 1.4-Dihydrochinolin 32 nach Dissoziation in Kation und Anion wurde für möglich gehalten.

In der Reihe der Dihydropyridine ist eine Isomerisierung von 1-Benzyl-1.2-dihydro-3-nitropyridin 33 zum 1.4-Isomeren 34 als temperaturabhängig bewiesen^{55,56}).



Das deprotonierte 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13 stellte, wie die Ergebnisse der Diplomarbeit⁴¹) zeigten, ein Nucleophil dar, das sich unter den beschriebenen Bedingungen in die 2- und in die 4-Stellung der Chinoliniumringe in unterschiedlichem Verhältnis einlagert. Die ungleiche Positivierung in 2- und 4-Stellung ließ für die Einlagerungsreaktionen verschieden große Aktivierungsenergien erwarten, was möglicherweise durch Variation der Reaktionstemperatur zur Steuerung der Einlagerungsreaktion ausgenutzt werden konnte.

B I l c α) Einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate mit 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten

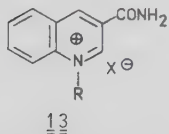
Die in der Diplomarbeit dargestellten Cyclotetrakondensate 17 mit 1.2- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten waren durch Umsetzung des quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzes 13 mit kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid bei Raumtemperatur ent-

standen. Es wurde nun überprüft, ob durch Erhöhung der Reaktionstemperatur die Orientierung bei der Zusammenlagerung der Betainmoleküle zu Cyclotetrakondensaten zu steuern war.

Zur Untersuchung der Reaktionsprodukte eignet sich die UV-Spektroskopie besonders, da 1.2- und 1.4-Dihydrostruktur eindeutig zuzuordnende Absorptionen liefern. Ein Cyclotetrakondensat, das einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten besteht, sollte daher bei ca. 340 nm, ein einheitlich aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebautes bei ca. 400 nm absorbieren. Diese UV-Daten waren bei strukturell ähnlichen Verbindungen beobachtet worden^{48,52}).

In den bisher dargestellten Cyclotetrakondensaten waren beide isomeren Dihydrochinolinuntereinheiten enthalten und somit beide Absorptionsbanden zu beobachten. Eine Änderung im Intensitätsverhältnis der Absorptionsmaxima bei 340 und 400 nm im Spektrum des bei höherer Temperatur dargestellten Cyclotetrakondensats sollte daher einen Hinweis liefern, ob die Einlagerung der Betaine in die 2- oder 4-Stellung zu steuern ist.

Von den während der Diplomarbeit dargestellten quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen (13a, b, c)^{41,48,50}) wurde für die folgenden Untersuchungen das 1-(2.6-Dichlorbenzyl)-3-carbamoylchinoliniumchlorid (13b) ausgewählt, weil der 2.6-Dichlorbenzylrest für das darzustellende Cyclotetrakondensat eine größere Kristallisationsbereitschaft erwarten ließ, so daß die Isolierung und Reinigung des Produktes einfacher sein sollte.



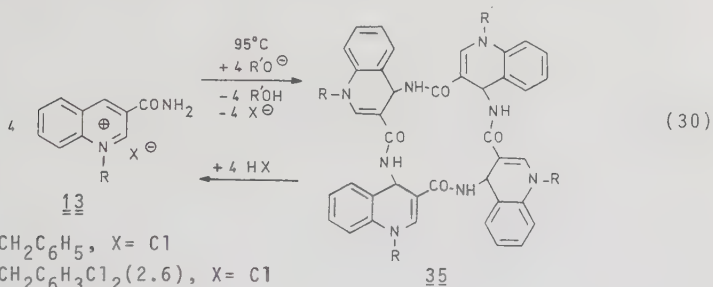
- a: R = CH₂C₆H₅, X = Cl
b: R = CH₂C₆H₃Cl₂(2.6), X = Cl
c: R = CH₂CH₂CH₃, X = Br
- (29)

Ein erster Versuch, ein Cyclotetrakondensat aus dem quartären Salz 13b und kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid in siedendem Methylendichlorid zu gewinnen, brachte keine Änderung in der Orientierung der Verknüpfung des Cyclotetrakondensates. Es

war daher notwendig, ein geeignetes, höher siedendes Lösungsmittel zu suchen. Bei Versuchsdurchführung in Tetrachlorethylen oder 1.2-Dimethoxyethan bei 25 - 90°C entstand kein Cyclotetrakondensat. Möglicherweise war kristallwasserhaltiges Bariumhydroxid unter diesen Bedingungen nicht die geeignete Base. Es wurde daher Kalium-tert.-butylat in äquimolarer Menge mit (13b) in Tetrachlorethylen bei 70°C umgesetzt, wobei in geringen Ausbeuten ein Cyclotetrakondensat entstand. Das UV-Spektrum weist eine deutliche Verschiebung des Einlagerungsverhältnisses zugunsten der 4-Stellung auf. Die Versuche zeigten, daß Kalium-tert.-butylat unter diesen Bedingungen die bessere Base ist, verglichen mit kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid. Ferner deuteten die Resultate darauf hin, daß auf diesem Weg die Möglichkeit bestand, zu einheitlich in 4-Stellung verknüpften Cyclotetrakondensaten zu gelangen. Durch Optimieren gelang es dann, Reaktionsbedingungen zu finden, bei denen ein Cyclotetrakondensat 35b in 17 proz. Ausbeute erhalten wurde, dessen UV-Spektrum ausschließlich die beiden charakteristischen Absorptionsmaxima des 1.4-Dihydrochinolin-Strukturelements^{48,49)} zeigte. Hierzu wurde das quartäre Salz 13b in absolutem Dioxan suspendiert und auf 95°C erhitzt. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur gab man die äquimolare Menge Kalium-tert.-butylat zu, wobei sich die Suspension sofort gelb färbte. Nach 10 Minuten verschwand die Gelbfärbung allmählich und die Suspension wurde braun. Nach 20 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen und das Lösungsmittel abdestilliert.

Zur Isolierung dieses Cyclotetrakondensates 35b konnte die früher benutzte Aufarbeitungsmethode⁴¹⁾ nicht angewendet werden. Als brauchbare Methode erwies sich nach einigen Versuchen die Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylendichlorid/Acetonitril-(5:1)-Gemisch als Elutionsmittel ($R_f=0,9$). Beim Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum fiel bereits das Produkt aus. Zur weiteren Reinigung wurde in Methylendichlorid gelöst und mit Acetonitril ausgefällt.

Die dampfdruckosometrische Molmassenbestimmung des neuen Cyclo-tetrakondensates ergibt eine Molmasse von 1349, die berechnete Molmasse beträgt 1324,8. Das im kristallinen Zustand farblose Produkt schmilzt unter Zersetzung bei 257°C. Es löst sich nur in Methylendichlorid oder Chloroform gut und zeigt in gelöstem Zustand unter der UV-Lampe eine starke hellblaue Fluoreszenz.



a: R = CH₂C₆H₅, X = Cl

b: R = CH₂C₆H₃Cl₂ (2.6), X = Cl

c: R = CH₂CH₂CH₃, X = Br

R' = C(CH₃)₃

Zur weiteren Absicherung der entwickelten Darstellungsmethode wurden auch andere quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salze (13a,c) unter den gleichen Bedingungen eingesetzt. Sowohl 1-Benzyl-3-carbamoylchinoliniumchlorid (13a) wie auch das 1-Propyl-3-carbamoylchinoliniumbromid (13c)⁴¹⁾ lieferten in 25 bzw. 22 proz. Ausbeute ein Cyclo-tetrakondensat mit einheitlicher Verknüpfung über die jeweilige 4-Stellung des Dihydrochinolinringes. Die Absorptionsmaxima der 1,4-Dihydrostruktur liegen in beiden Cyclo-tetrakondensaten (35a,c) bei 336 und 346 nm. Ein weiteres Absorptionsmaximum, das durch Anregung der π -Elektronen der Aromaten entsteht, ist bei allen Cyclo-tetrakondensaten im Bereich von 231 - 235 nm vorhanden.

Die Molmassenbestimmungen bestätigen, wie Tabelle 1 zeigt, das Vorliegen von Cyclo-tetrakondensaten.

Cyclotetra- kondensat	Molmasse	
	berechnet	gefunden
<u>35a</u>	1049,2	1019
<u>35b</u>	1324,8	1349
<u>35c</u>	857,0	871

Tab. 1 Molmassen der Cyclotetrakondensate 35

Um sicherzustellen, daß der gefundene Wert der Molmasse nicht ein Mittelwert aus Di-, Tri-, Penta- oder höheren Cyclokondensaten ist, wurde eine präparative Gelchromatographie an Sephadex LH 20 mit Methylendichlorid durchgeführt, eine Methode, mit der eine derartige Auftrennung möglich ist⁵⁷). Innerhalb der wandernden Chromatographie-Zone sollten die ersten Fraktionen die höher-, die letzten Fraktionen die niedermolekularen Cyclokondensate enthalten. Doch zeigt die Molmassenbestimmung der einzelnen Fraktionen, daß sich nur Cyclo t e t r a kondensate gebildet hatten.

35a und 35c sind farblose Kristallisate, die bei 235°C bzw. 250°C unter Zersetzung schmelzen und in Methylendichlorid oder Chloroform gelöst unter der UV-Lampe eine hellblaue Fluoreszenz zeigen.

Die Werte der Elementaranalyse bestätigen die Konstitution aller drei neuen Cyclotetrakondensate.

Tetrapropyl-Cyclotetrakondensat (35c) war durch Säulenchromatographie nur unter starken Verlusten zu reinigen. Besser eignete sich als Adsorbens neutrales oder basisches Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III - IV mit Methylendichlorid als Elutionsmittel. Im Vergleich zu 35a und 35b zeigt 35c eine deutlich höhere Empfindlichkeit gegenüber sauren Adsorbentien wie z.B. Kieselgel.

Die aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen gewonnenen Cyclotetrakondensate 35 sind thermisch auffallend stabil. Sie lassen sich im Vakuum bei 100°C ohne Zersetzung trocknen. Ursache für die hohe thermische Stabilität müssen intramolekulare Wasserstoffbrücken sein. Das Kalottenmodell eines Cyclotetrakondensates zeigt, daß vier Wasserstoffbrücken das Molekül optimal stabilisieren. Die Röntgenstrukturanalyse³³⁾ des Cyclotetrakondensates 14 aus 1-Benzyl-3-carbamoylpyridiniumchlorid hatte vier intramolekulare Wasserstoffbrücken bewiesen und es dürfte richtig sein, dieses Resultat auf die Cyclotetrakondensate aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen zu übertragen.

Charakteristisch für diesen neuen Verbindungstyp sind vier Absorptionsbanden im IR-Spektrum zwischen 1540 und 1655 cm⁻¹. Diese Banden lassen sich aufgrund des Vergleichsmaterials den sogenannten Amid-Banden I und II zuordnen, sowie den CC-Doppelbindungen der 1.4-Dihydrochinolinstruktur⁵⁸⁾. Die IR-Spektroskopie ermöglicht somit ein schnelles Identifizieren der Cyclotetrakondensate.

Die ¹H-NMR-Spektren zeigen in allen Beispielen für die H-Atome des Cyclotetrakondensat-Grundgerüsts ähnliche chemische Verschiebungen und identische Kopplungskonstanten (siehe Abbildung 1 folgende Seite).

Die Protonen der CH₂-Gruppe in α-Stellung zum N-Dihydrochinolinring geben im ¹H-NMR-Spektrum bei Tetrabenzyl- (35a) und Tetra(2.6-dichlorbenzyl)cyclotetrakondensat (35b) zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstanten (J = 15-20 Hz), beim Tetrapropylcyclotetrakondensat (35c) ein Dublett von Triplets mit Kopplungskonstanten J = 15 Hz und J = 7,5 Hz. Das Vorliegen von magnetisch nicht äquivalenten Protonen der N-CH₂-Gruppe verursacht eine geminale Kopplung. Gleiches Verhalten ist bereits bei Cyclotetrakondensaten aus quartären Nikotinamid-Salzen beobachtet worden³¹⁾. GONDEL⁵⁹⁾ zeigte, daß die geminale Kopplung im Bereich von -40 bis +80°C nicht temperaturabhängig ist.

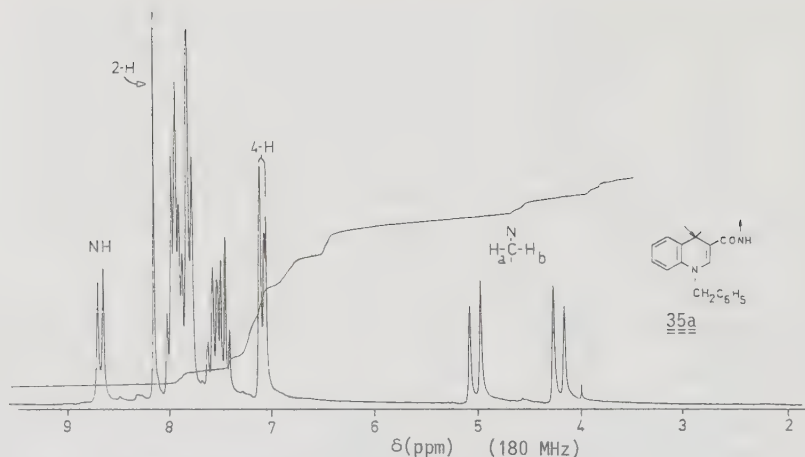
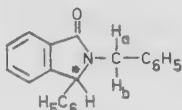
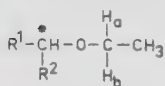
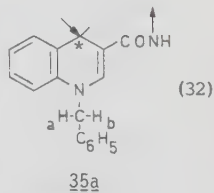


Abb. 1 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 35a.

Ursache für diese geminale Kopplung kann also nicht eine sterische Hinderung oder Rotationseinschränkung sein, sondern das Dissymmetriezentrum an C-4 der 1,4-Dihydropyridin-Einheit. Literaturbekannt ist ein derartiges Verhalten bei folgenden Verbindungstypen:



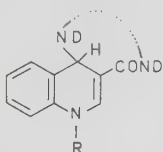
VAN GORKOM⁶¹⁾



SIDALL
und STEWART⁶⁰⁾

Es wurde daher angenommen, daß bei den Cyclotetrakondensaten (35) aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen, die als vinyloges System der oben beschriebenen Verbindungstypen aufgefaßt werden können, das Dissymmetrie-Zentrum am C-4 der jeweiligen Dihydrochinolinuntereinheiten Ursache für die geminale Kopplung der N-CH₂-Protonen ist.

Die für den Nachweis der Ringverknüpfung wichtige Kopplung zwischen jeweils 4-H und CONH ist durch Dubletts bei $\delta = 6,32 - 7,10$ und $\delta = 7,35 - 8,8$ zu erkennen. Die Kopplungskonstante beträgt 9 - 10 Hz. Die Zuordnung der Dubletts zu CONH oder 4-H gelang durch H-D-Austausch mit D_2O nicht. Vermutlich verhinderte die schlechte Löslichkeit der Cyclotetrakondensate in D_2O und die intramolekulare Wasserstoffbrücke im Molekül diesen H-D-Austausch. Um eine eindeutige Zuordnung der CONH und 4-H Signale zu ermöglichen, wurde vor der Synthese der Cyclotetrakondensate ein H-D-Austausch an der Carboxamid-Gruppe vorgenommen: Nach mehrfachem Kochen von 3-Chinolincarboxamid (36)⁶²⁾ in D_2O zeigte das 1H -NMR-Spektrum dieser Verbindung einen H-D-Austausch. Quaternierung mit Benzylchlorid lieferte das quartäre $[ND_2]_1$ -3-Carbamoylchinolinium-Salz 38, woraus unter den zur Synthese der Cyclotetrakondensate bewährten Bedingungen das $[ND_4]$ -Cyclotetrakondensat 39 gewonnen werden konnte.



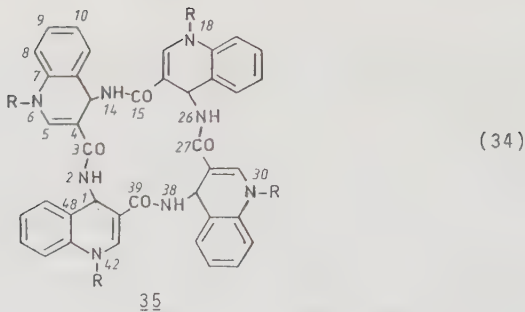
Ausschnitt von 39

Das 1H -NMR-Spektrum zeigt für das Dublett bei $\delta = 8,8$ eine verminderte Intensität, wodurch die Zuordnung als Signal des CONH-Protons eindeutig möglich ist.

Wie untenstehendes Formelbild 34 zeigt, enthält diese Verbindung einen äußeren Ring aus 48 Gliedern. Der innere Ring ist ein Heterocyclus mit 16 Gliedern.

Es wurde deshalb folgender Name nach den IUPAC-Regeln für die Cyclotetrakondensate 35 aus unterschiedlich 1-substituierten 3-Carbamoylchinolinium-Salzen gebildet:

6,18,30,42-Tetra-substituiertes-2,6,14,18,26,30,38,42-octazanonacyclo [38.8.0.0^{4,13}.0^{7,12}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{31,36}.0^{43,48}] octatetraconta- 4,7,9,11,16,19,21,23,28,31,33,35,40, 43,45,47-hexadecaen-3,15,27,39-tetraon.



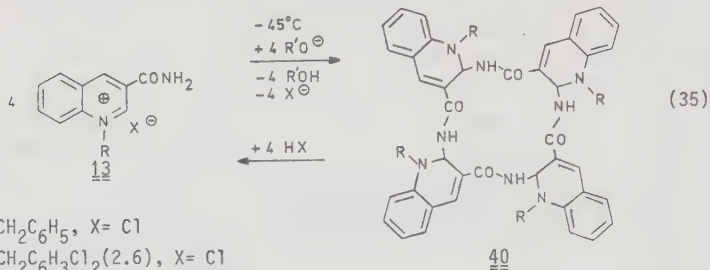
B I l c β) Einheitlich verknüpfte Cyclotetrakondensate mit 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten

Bei Raumtemperatur entstanden aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen 13 nach Deprotonieren der Carboxamid-Gruppe durch Base Cyclotetrakondensate mit 1.2- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten 17 ⁴¹⁾. Die deprotonierte Carboxamidgruppe lagerte sich in den Chinoliniumring in der 2- und in der 4-Stellung ein. Führt man die Reaktion bei 95°C in Dioxan durch, erhielt man dagegen einheitlich über die 4-Stellung der Dihydrochinolinbausteine verknüpfte Cyclotetrakondensate 35. Es lag daher nahe zu überprüfen, ob eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur eine Verschiebung der Einlagerungsreaktion zu einheitlich aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Cyclotetrakondensaten ermöglichte.

1-(2.6-Dichlorbenzyl)-3-carbamoylchinoliniumchlorid (13b) wurde in Methylendichlorid suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf 0°C gekühlt. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur 0°C wurde die äquimolare Menge kristallwasserhaltiges Bariumhydroxid, bezogen auf die Hydroxid-Ionen-Konzentration, zugegeben und nach 20 Stunden Rühren bei 0°C der Reaktionsansatz aufgearbeitet. Die Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylendichlorid/Acetonitril-(5:1)-Gemisch lieferte in schlechter Ausbeute ein gelbes Produkt, das im IR-Spektrum die typischen Absorptionsbanden der Cyclotetrakondensate aufweist. Das UV-Spektrum zeigt eine deutliche Änderung der Absorptionsintensi-

täten zugunsten der 1.2-Dihydrochinolin-Struktur. Dies war ein erster Hinweis, daß durch Absenken der Temperatur eine Steuerung der Einlagerung zu einem ausschließlich aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Cyclotetrakondensat hin möglich war. Die sehr schlechte Ausbeute deutete darauf hin, daß möglicherweise durch die Chloratome des 2.6-Dichlorbenzylrestes eine sterische Hinderung entstand, die eine Einlagerung in die 2-Position des Chinoliniumringes erschwerte. Um die Einlagerung in die 2-Stellung des Chinolinium-Ringes zu begünstigen, wurde für die weiteren Versuche 1-Benzyl-3-carbamoylchinoliniumchlorid (13a) als Ausgangsverbindung verwendet. Auch hier brachte der Einsatz von Kalium-tert.-butylat die besten Ausbeuten. Ferner war die Verwendung von absolutem, über basischen Aluminiumoxid von Säurespuren befreitem Methylendichlorid als Lösungsmittel notwendig. Ein weiteres Absenken der Reaktions-temperatur lieferte Cyclotetrakondensate, deren UV-Spektren eine Zunahme der erwarteten 1.2-Dihydrostruktur mit Absorptionsmaxima bei 400 und 300 nm zeigten. Die bisher zur Isolierung der Cyclotetrakondensate benützte Säulenchromatographie an Kieselgel erwies sich als unbrauchbar, da sehr starke Zersetzung auftrat. Die inzwischen leuchtend gelb anfallenden Produkte verblassten während der Chromatographie, was eine Zersetzung signalisierte. Eine Chromatographie unter Kühlung auf -10°C und die Verwendung von neutralem Aluminiumoxid als Adsorbens brachten keinen Erfolg. Signifikante Verringerung der Zersetzung beim Aufarbeiten wurde erreicht durch Verwendung von basischem Aluminiumoxid, das zuvor allerdings auf die Aktivitätsstufe IV deaktiviert werden mußte und Methylendichlorid als Elutionsmittel sowie Kühlung bei der Chromatographie. Es gelang schließlich nach 7-8 Tagen Reaktionsdauer und einer Reaktionstemperatur von -45°C aus 1-Benzyl-3-carbamoylchinoliniumchlorid und Kalium-tert.-butylat in Methylendichlorid nach der oben beschriebenen Methode ein Produkt ($R_f = 0,9$) zu isolieren, das aus Methylendichlorid/Acetonitril-Gemisch in schönen kanariengelben Kristallen anfiel. Die Ausbeute betrug 8,2 Prozent.

Das UV-Spektrum der isolierten Verbindung zeigt mit Absorptionsmaxima bei 300 und 407 nm die charakteristische Absorption von 1.2-Dihydrochinolin⁵²). Es war daher ein einheitlich verknüpftes Cyclotetrakondensat 40 entstanden.



a: R = CH₂C₆H₅, X = Cl

b: R = CH₂C₆H₃Cl₂(2.6), X = Cl

c: R = CH₂CH₂CH₃, X = Br

R' = C(CH₃)₃

Die Umsetzung von 1-Propyl-3-carbamoylchinoliniumbromid (13c) unter diesen Bedingungen ergab in 5 proz. Ausbeute 40c. Der Einsatz von 1-(2.6-Dichlorbenzyl)-3-carbamoylchinoliniumchlorid (13b) lieferte in 0,6 proz. Ausbeute 40b. Beides sind gelbe Produkte, die im UV-Spektrum ausschließlich die Absorption der 1.2-Dihydrochinolinstruktur aufweisen. Bei der Säulenchromatographie an basischem Aluminiumoxid konnte eine zweite gelbe Zone (R_f = 0,1) mit Methylendichlorid eluiert werden. Die Beschreibung und Konstitutionsermittlung dieses Produktes erfolgt später im Kapitel B I 2).

Die Werte der dampfdruckosometrischen Molmassenbestimmungen und der Elementaranalyse bestätigen die Konstitution der neuen Verbindungen 40: es sind Cyclotetrakondensate.

Alle drei neuen Produkte (40a, b, c) lösen sich gut in Methylendichlorid, Chloroform, Toluol und Benzol und zeigen in Lösung unter der UV-Lampe charakteristische grün-gelbe Fluoreszenz. Die IR-Spektren weisen in allen Beispielen zwischen 1540 und 1660 cm⁻¹ fünf Absorptionsbanden auf. Sie sind charakteristisch für diese neue Verbindungsklasse und können den sogenannten

Amid-Banden I und II, sowie den CC-Doppelbindungen des 1.2-Dihydrochinolin-Systems zugeordnet werden⁵⁸⁾.

In den ^1H -NMR-Spektren ist die für den Nachweis der Ringverknüpfung wichtige Kopplung zwischen 2-H des Dihydrochinolinbausteins und CONH zu erkennen, und die Kopplungskonstanten sind mit 9 - 10 Hz gleich groß, wie die zwischen den entsprechenden Protonen bei den einheitlich über die 4-Stellung der 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten verknüpften Cyclotetrakondensaten 35.

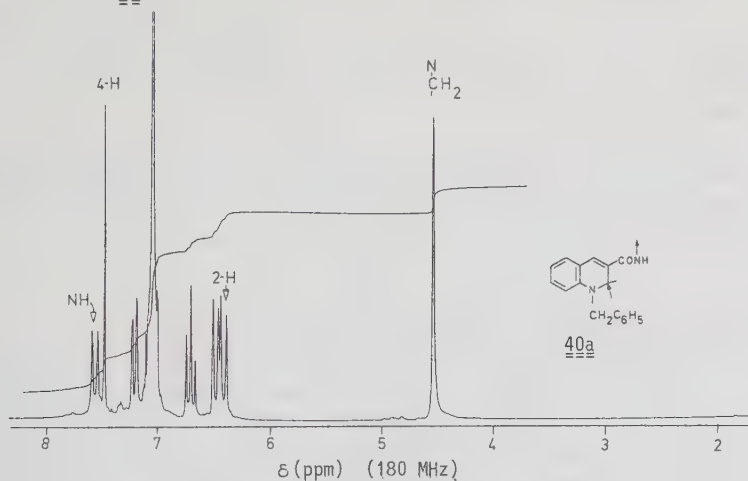


Abb. 2 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 40a.

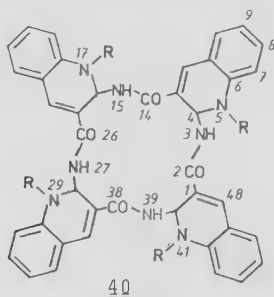
Die Protonen der CH_2 -Gruppe in α -Stellung zum N des Dihydrochinolinringes sind beim Tetrapropylcyclotetrakondensat (40c) magnetisch nicht äquivalent. Sie koppeln mit 7,5 Hz.

Im Vergleich zu den einheitlich über die 4-Stellung des Dihydrochinolinringes verknüpften Cyclotetrakondensaten 35 sind die über die 2-Stellung verknüpften deutlich instabiler, was zu erheblich schlechteren Ausbeuten führt. Sie zersetzen sich bei der Chromatographie an sauren Adsorbentien und beim Stehen in Lösung, insbesondere bei Einwirkung von Licht. So mußte

zum Beispiel zur Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren das Deuteriochloroform durch Chromatographie an basischen Aluminiumoxid von Säurespuren befreit werden, um ein zufriedenstellendes Spektrum zu erhalten. Die Molmassenbestimmungen konnten nur in Methylendichlorid durchgeführt werden, in Chloroform trat infolge zu großer Acidität des Chloroforms bereits während der Messung Zersetzung auf.

Es war somit in der Chemie der Cyclotetrakondensate zum erstenmal gelungen, ein Cyclotetrakondensat zu synthetisieren, das einheitlich über die 2-Position des Dihydrochinolin-Ringes verknüpft vorlag. Eine derartige Reaktion konnte bei Cyclotetrakondensaten 14 aus quartären Nikotinamidsalzen bisher nicht beobachtet werden.

Folgender Nomenklaturvorschlag nach den IUPAC-Regeln wurde für diesen neuen Verbindungstyp gemacht:



(37)

5,17,29,41-Tetrasubstituiertes-3,5,15,17,27,29,39,41
octaazanonacyclo[38.8.0.0^{4,13}.0^{6,11}.0^{16,25}.0^{18,23}.0^{28,37}.
0^{30,35}.0^{42,47}]octatetraconta-6,8,10,12,18,20,22,24,30,32,
34,36,42,44,46,48-hexadecaen-2,14,26,38-tetraon.

B I 1 d) Isomerisierung; 1.2- und 1.4-Dihydrochinolin-
untereinheiten

Die Darstellung der Cyclotetrakondensate, die aus vier gleichen Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaut sind, gelang durch Variation der Temperatur: Bei -45°C Reaktionstemperatur entstanden ausschließlich Cyclotetrakondensate mit dem Strukturelement des 1.2-Dihydrochinolins, bei $+95^{\circ}\text{C}$ solche aus vier 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten. In der eigenen Diplomarbeit⁴¹⁾ waren bereits bei 24°C Reaktionstemperatur Cyclotetrakondensate dargestellt worden, in denen 1.2-Dihydro- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten enthalten sind. Alle unterschiedlich zusammengesetzten Cyclotetrakondensate mit gleichen Substituenten lassen sich dünnschichtchromatographisch unterscheiden, wenn an Kieselgel mit einem Methylendichlorid/Acetonitril(50/1)Gemisch als Laufmittel gearbeitet wird. Es war nun von Interesse zu überprüfen, ob die isomeren Cyclotetrakondensate ineinander umwandelbar und ob neue Isomeren zu gewinnen waren.

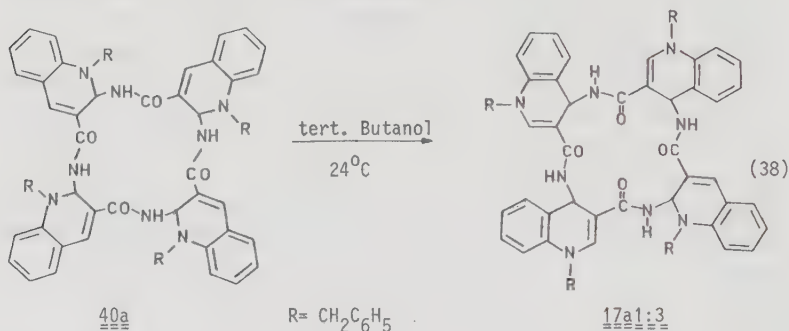
Für einen ersten Versuch zur Überprüfung der Isomerisierung wurde das Tetrabenzylcyclotetrakondensat (40a) mit vier 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten in absolutem Benzol gelöst und bei 24°C unter Lichtschutz gerührt. 40a ist in Benzol löslich, das erwartete Cyclotetrakondensat 35a hingegen schwer löslich. Ein UV-Spektrum von der Reaktionslösung zeigte nach 20 Stunden nur Ausgangsmaterial. Es war unter diesen Bedingungen keine Umwandlung erfolgt.

Setzte man der Reaktionslösung aber tert.-Butanol zu und machte zur Kontrolle des Reaktionsablaufes in konstanten Abständen UV-Spektren, so zeigen diese eine kontinuierliche Abnahme der UV-Absorptionen für 40a und dafür eine Zunahme der Absorption bei 340 nm, die der 1.4-Dihydrochinolinstruktur zuzuordnen ist.

Nach 11 Tagen zeigte das UV-Spektrum keine Änderung der Absorption mehr an. Aus der zu Beginn der Reaktion klaren leuchtend

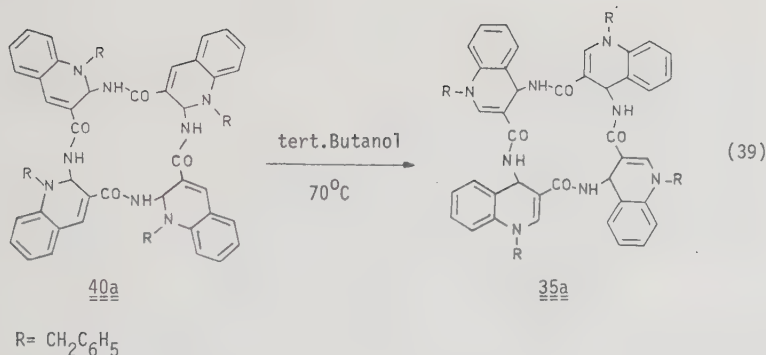
gelbgrünen Lösung war inzwischen eine hellgelbe Suspension entstanden. Das Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel, eluiert mit einem Methylendichlorid/Acetonitril(50/1)Gemisch, zeigte kein 40a mehr, stattdessen ein neues, unter der UV-Lampe stark fluoreszierendes Produkt.

Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt. Die Werte der Molmassenbestimmung und der Elementaranalyse sprechen für ein Cyclotetrakondensat. Das UV-Spektrum weist auf 1.2-Dihydro- und 1.4-Dihydrochinolinstruktur im Verhältnis 1:3 hin.



IR- und 1H -NMR-Spektrum bestätigen die Struktur dieses Cyclotetrakondensates 17a1:3.

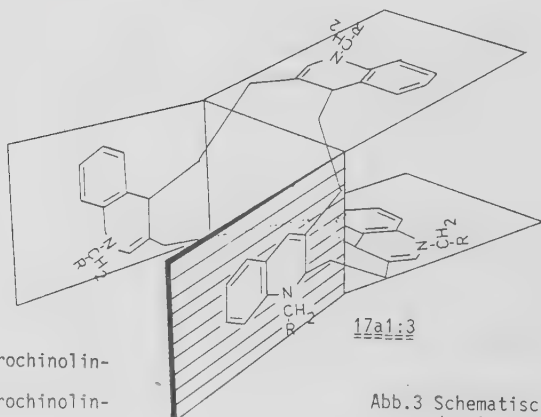
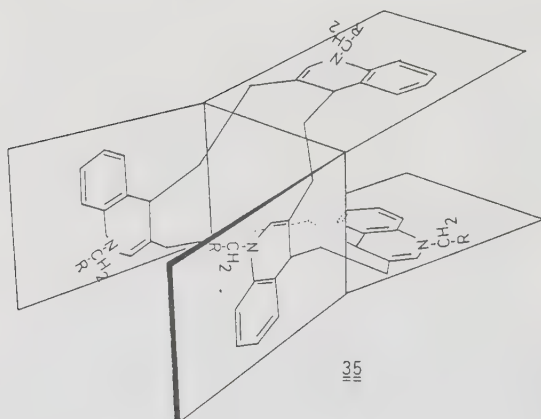
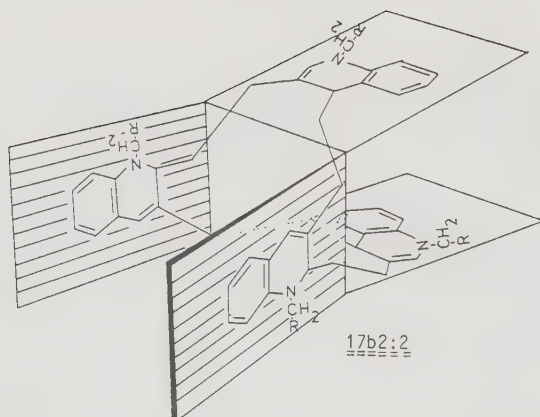
Das einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaute Cyclotetrakondensat 35a ließ sich erst bei höheren Temperaturen aus 40a erhalten. Dazu wurde 40a oder 17a1:3 in einem Gemisch aus Benzol/tert.-Butanol(4:1) unter Rühren auf 70°C erwärmt. Die UV-spektroskopische Verfolgung der Reaktion zeigte ebenfalls eine kontinuierliche Abnahme der Konzentration an 40a oder 17a1:3 und eine gleichzeitige Zunahme der Konzentration von 35a. Nach 11 Tagen war eine weiße Suspension entstanden, die nach Aufarbeitung in 83 proz. Ausbeute das einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaute Cyclotetrakondensat lieferte.



Versuche, ein einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebautes Cyclotetrakondensat 35 zu einem Cyclo-tetrakondensat mit gemischt verknüpften oder einheitlich in 2-Stellung der Dihydrochinolinringe verknüpften Dihydrochinolinuntereinheiten zu isomerisieren, scheiterten. Dies spricht dafür, daß einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaute Cyclotetrakondensate die thermodynamisch stabilen Produkte darstellen.

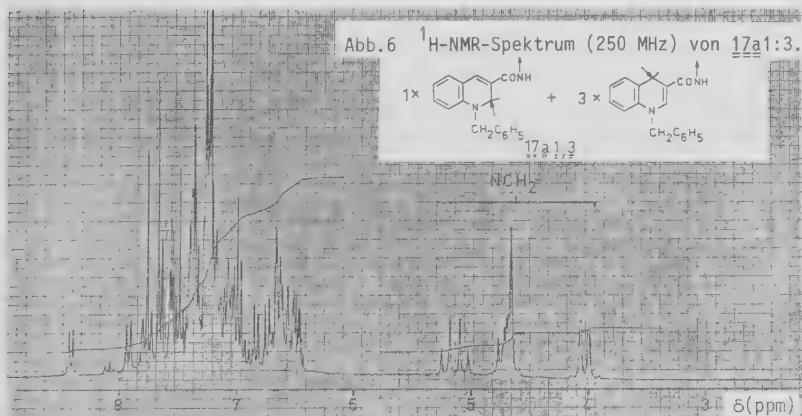
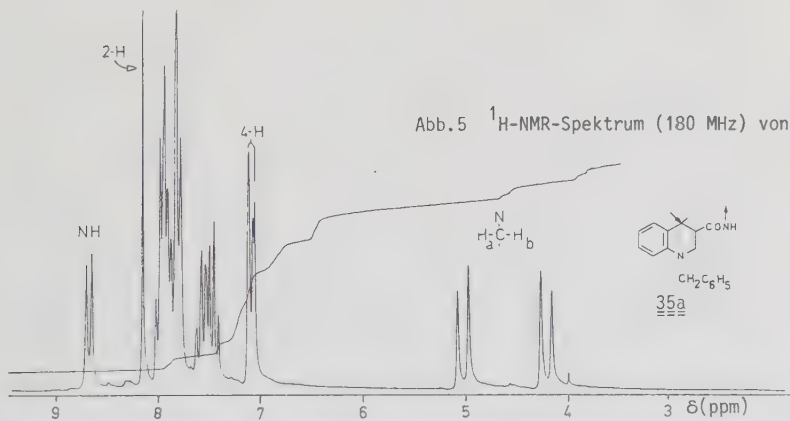
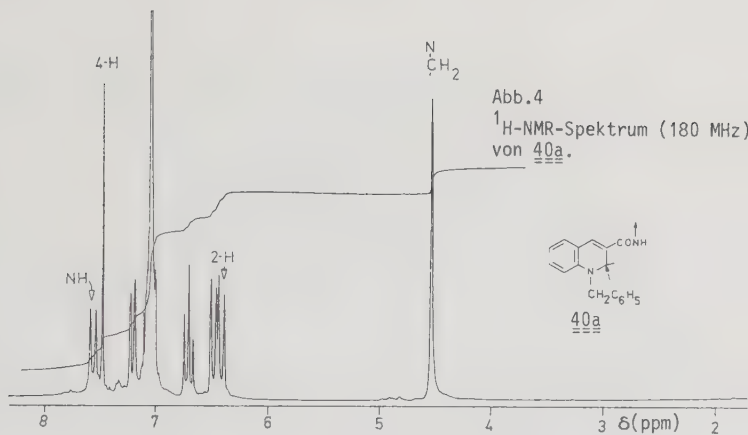
Die beobachtete Temperaturabhängigkeit der Isomerisierung ließ erwarten, auch noch weitere Cyclotetrakondensate mit 1.2- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufzufinden. So entstand aus dem quartären Salz 13b mit kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid bei 3°C ein neues Produkt, dessen Elementaranalyse, Molmasse, IR- und ^1H -NMR-Spektrum die Struktur eines Cyclotetrakondensates bestätigen. Aus dem UV-Spektrum wurde ermittelt, daß zwei 1.2- und zwei 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten enthalten sind (siehe Formelbild 40).

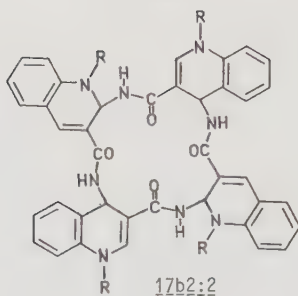
Auf Abbildung 3 sind schematische Darstellungen der isomeren Cyclotetrakondensate abgebildet, denen die Daten der Röntgenstrukturanalyse³³⁾ eines Cyclotetrakondensates 14 aus vier 1.4-Dihydro n i k o t i n a m i d untereinheiten - in entsprechender Abwandlung - zu Grunde liegen. Diese Abbildungen



□ 1.4-Dihydrochinolin-
struktur
▨ 1.2-Dihydrochinolin-
struktur

Abb.3 Schematische Darstellung
der Cyclotetrakondensate.





(40)

erleichtern die Deutung der ^1H -NMR-Spektren von 17a 1:3 und 17b 2:2.

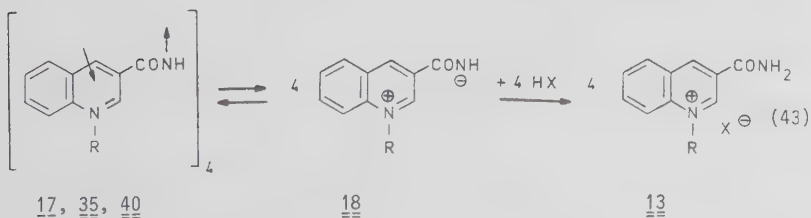
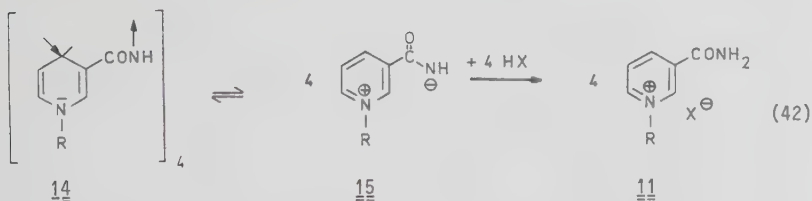
In den ^1H -NMR-Spektren von 17a 1:3 und 17b 2:2 sind die Signale der Methylengruppe jeweils eindeutig zu erkennen. 17a 1:3 enthält die Signale für zwei Methylengruppen, die in chemischer Verschiebung und Kopplungskonstanten jenen der Cyclotetrakondensate mit vier 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten (35a) entsprechen (siehe Abb. 6). Zwei weitere Signale entsprechen wohl in der Kopplungskonstanten jeweils einer 1.2- und 1.4-Dihydroeinheit, sind aber in der chemischen Verschiebung deutlich von den entsprechenden einheitlich aufgebauten Cyclotetrakondensaten 40a und 35a unterschieden. Dies läßt sich damit erklären, daß der jeweils gegenüberliegende Aromat mit seinem Ringstrom durch Feldwirkung die Protonen der Methylengruppe beeinflusst: In 17a 1:3 ist nur die Hälfte identisch mit dem Cyclotetrakondensat 35a.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 17b 2:2 entsprechen die Lage und Kopplungskonstanten der Protonen der Methylengruppe zweimal jenen eines Cyclotetrakondensates mit einheitlich 1.2-Dihydrountereinheiten und zweimal jenen eines Cyclotetrakondensates mit 1.4-Dihydrountereinheiten. Dies ist der Grund für die Annahme, daß die Abbildung 3 die Anordnung der Untereinheiten in diesem Cyclotetrakondensat 17b 2:2 richtig wiedergibt.

Die Versuche zeigten, daß zur Isomerisierung der Cyclotetrakondensate ein Protonenspender notwendig ist. Durch Stören der intramolekularen Wasserstoffbrücken wird das Cyclotetrakondensat destabilisiert, dissoziiert, und die Betaine reagieren zu thermodynamisch stabileren Cyclotetrakondensaten mit 1.2-Dihydro- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten. Eine Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels reichte, wie eine Versuchsdurchführung in Methylendichlorid/Acetonitril-Gemisch zeigte, nicht aus, um die Isomerisierung einzuleiten.

Je höher die Temperatur bei der Isomerisierung, umso mehr Untereinheiten im Cyclotetrakondensat hatten sich umgelagert.

Cyclotetrakondensate 14 aus quartären Nikotinamid-Salzen dissoziieren bekanntlich in einer Gleichgewichtsreaktion zu den Betainen 15 ^{64,65}). Protische Solventien begünstigen die Dissoziation. Diese Dissoziation führt bei Umsetzung mit aciden Verbindungen, wie z.B. Salzsäure, zu einer Spaltung in das quartäre Salz 11 .



R = z.B. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ X = Cl

Diese Eigenschaft konnte auch bei Umsetzung der Cyclotetrakon-

densate aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen beobachtet werden und stellt somit eine gemeinsame Eigenschaft aller bisher bekannten Cyclotetrakondensate dar.

B I 2) Linearkondensate

Solange es Cyclotetrakondensate gibt, war die Frage nach einer Spezies, die eine von vier abweichende Untereinheitenzahl enthält, gestellt worden. Die besondere Stabilität der Cyclotetrakondensate der Chinolinreihe ließ nun auch für ein Kondensat mit mehr als vier Einheiten eine hinreichende Stabilität erwarten, so daß die Suche nach diesen in den Ansätzen der Cyclotetrakondensat-Darstellung aussichtsreich erschien.

Bei der Synthese des aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Cyclotetrakondensates 40a konnte dann auch bei der Säulenchromatographie des Reaktionsansatzes neben dem Cyclotetrakondensat ($R_f=0,9$) ein zweites mit einem R_f -Wert von 0,1 deutlich polareres Produkt eluiert werden. Nach Einengen des Elutionsmittels und Ausfällen durch Zugabe von Acetonitril kristallisierte die gelbe Substanz in 62 proz. Ausbeute. Das IR-Spektrum weist im Bereich von 1440 bis 1670 cm^{-1} auffallende Ähnlichkeit mit dem IR-Spektrum des Cyclotetrakondensates 17a auf.

Das UV-Spektrum zeigt sowohl 1.2-Dihydro- als auch 1.4-Dihydrochinolinstruktur. Die Einlagerung erfolgte also in die 2-Stellung und in die 4-Stellung der Chinolinringe, so wie es von den Cyclotetrakondensaten 17 bekannt ist, die aus 1.2-Dihydro- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaut sind.

Die Ähnlichkeit der IR- und UV-Spektren mit denen von Cyclotetrakondensaten 17 lieferte den ersten Hinweis, daß diese neue Verbindung ebenfalls aus 3-Carbamoyldihydrochinolinuntereinheiten aufgebaut und durch Einlagerung der deprotonier-

ten Carboxamidgruppe in den Chinolinumring entstanden ist. Sie besitzt allerdings, wie das chromatographische Verhalten beweist, polarere Eigenschaften als die Cyclotetrakondensate. Es handelt sich bei dieser neuen Substanz um ein Kondensationsprodukt aus 3-Carbamoylchinolinium-Salz, wie auch durch Umkehrung der Bildungsreaktion bewiesen wurde: Leitete man in die Methylendichlorid-Lösung Salzsäure-Gas ein, so trat Spaltung zum quartären 3-Carbamoylchinoliniumchlorid auf. Sie zeigt somit gleiches Verhalten wie die Cyclotetrakondensate.

Aus der Elementaranalyse ergibt sich das Vorliegen ionogenen Chlorids. Daraus kann nur der Schluß gezogen werden, daß ein Linearkondensat 41a mit einer 3-Carbamoylchinoliniumchlorid-Endgruppe entstanden war. Das Vorhandensein einer Endgruppe mit Salzstruktur erklärt auch den sehr kleinen R_f -Wert.

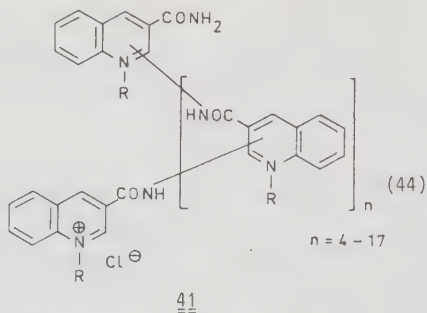
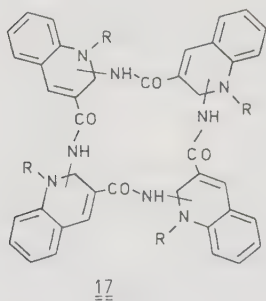
Zur Bestimmung der ungefähren Kettenlänge wurde die Molmasse dampfdruckosmometrisch bestimmt. Da die Probe jeweils Kation und Anion enthielt, mußten alle gefundenen Werte mit zwei multipliziert werden. Die dampfdruckosmetrische Molmassenbestimmung von 41a ergibt eine Molmasse von 2598 und liegt damit deutlich über der Molmasse 1048 des entsprechenden Cyclotetrakondensates 17a. Um abzuklären, ob es sich um ein Gemisch von Verbindungen handelt, die aus einer unterschiedlichen Anzahl von Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaut sind, wurde eine Gelchromatographie an Sephadex LH 20 mit Methylendichlorid als Elutionsmittel durchgeführt und vier Fraktionen aufgefangen. Von den daraus erhaltenen Produkten wurde die Molmasse bestimmt. Die Werte nehmen, wie Tabelle 2 zeigt, von Fraktion I bis IV ab, so daß der Molmassenwert 2598, der vor der Gelchromatographie gemessen wurde, den Mittelwert eines Gemisches von Verbindungen darstellt, die aus einer unterschiedlichen Anzahl von Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaut sind.

Ausgangsverbindungen		1-Benzyl-3-carbamoyl- chinolinium-Salz (<u>13a</u>)					
Produkte		Zusammensetzung der Fraktionen in %				Ausb. %	Anzahl der Unterein- heiten MG 262,4
			Molmassen				
			gef.	korr.	ber.		
Cyclotetrakondensat		<u>40a</u>	1052	1052	1049,2	8	4
Linearkondensat vor der Gelchromatographie		<u>41a</u> 100	1299	2598		62	
Linearkonden- sat nach der Gelchromato- graphie	Frak.I	22	1610	3220	3184,1		12
	Frak.II	39	1045	2090	2134,8		8
	Frak.III	13	1007	2014	2134,8		8
	Frak.IV	21	808	1616	1610,2		6
Niedermolekulare An- teile, die nicht iso- liert wurden.		5					

Tab.2 Molmassen, Anzahl der Untereinheiten und
Ausbeuten von Linearkondensaten (41, 43)

1-(2.6-Dichlorbenzyl)-3-carbamoyl- chinolinium-Salz (<u>13b</u>)						1:10 Gemisch aus quart. 3-Cyan- und 3-Carbamoylchinolinium-Salz (<u>42</u> und <u>13a</u>)					
Zusammensetzung der Fraktionen in %				Ausb. %	Anzahl der Unterein- heiten MG 331,2	Zusammensetzung der Fraktionen in %				Ausb. %	Anzahl der Unterein- heiten MG 262,4
	Molmassen						Molmassen				
	gef.	korr.	ber.				gef.	korr.	ber.		
<u>40b</u>	1328	1328	1324,8	1	4	<u>40a</u>			1049,2	8	4
<u>41b</u> 100	1524	3048		49		<u>43</u> 100	1124	2248		46	
24	3110	6220	6328,9		19	14	1895	3790	3690,6		14
35	3022	6044	5997,7		18	46	1406	2812	2903,9		11
21	2764	5528	5666,9		17	20	1362	2724	2641,4		10
16	2690	5380	5335,7		16	15	1166	2332	2379,1		9
4						5					

Die von den Einzelfraktionen erhaltenen Werte der Elementaranalyse bestätigen unter Einbezug der Molmassenwerte die vorgeschlagene Konstitution eines linearen Kondensates mit Chinoliniumchlorid-Endgruppe. Die Anzahl der Kettenglieder liegt für 41a zwischen 6 und 12.



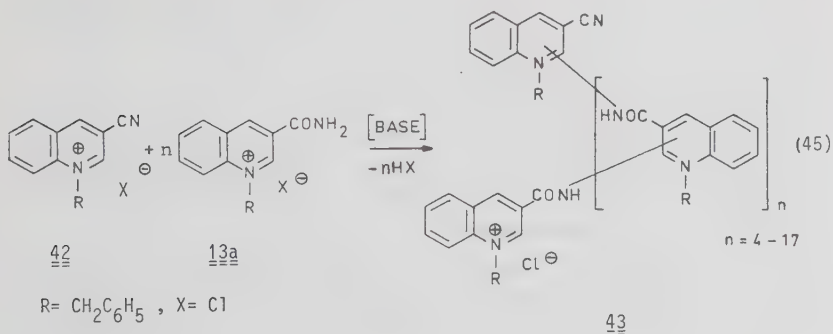
a: $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

b: $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2(2,6)$

Gleiche Eigenschaften und gleiches Verhalten (s. Tab. 2) wurden auch bei Verwendung von 1-(2,6-Dichlorbenzyl)-3-carbamoylchinolinium-Salz (13b) als Ausgangsverbindung für die Umsetzung mit Kalium-tert.-butylat zu Cyclotetrakondensat und Linearkondensat-Gemisch (41b) beobachtet. Auch hier beweisen Elementaranalyse und Molmasse die Konstitution eines linearen Kondensates.

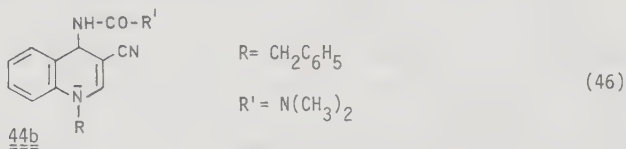
Die IR- und UV-Spektren der aus einer unterschiedlich großen Anzahl von 1,2- bzw. 1,4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Linearkondensate 41 sind identisch. Das ^1H -NMR-Spektrum von 41a weist im Bereich der Methylengruppen bei $\delta_1 = 4,64$ und $\delta_2 = 4,94$ zwei breite Singulets auf, von denen δ_1 der Methylengruppe der 1,2-Dihydro-, δ_2 der 1,4-Dihydrochinolinstruktur zuzuordnen ist. Das Multiplett von $\delta = 5,95$ bis $\delta = 7,8$ rührt vom Aromaten-H, N-H, 2-H bzw. 4-H her. Das Integrationsverhältnis des Multipliketts im Aromatenbereich zu Methylen-Protonenbereich beträgt 12:2 und entspricht damit der 1-Benzyl-3-carbamoyldihydrochinolinuntereinheit.

Zur weiteren Absicherung dieser Vorstellung wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein Gemisch aus einem Teil quartärem 3-Cyanchinolinium- (42) und 10 Teilen quartärem 3-Carbamoylchinolinium-Salz (13a) mit Kalium-tert.-butylat umgesetzt. Da das Erstere durch den stärkeren Elektronenzug der Nitrilgruppe⁶³⁾ reaktiver ist, sollten sich die deprotonierten Carboxamidgruppen zuerst in den 3-Cyanchinoliniumring einlagern. Eine Chinolinuntereinheit mit einer Nitrilgruppe verhindert einen Ringschluß, so daß ausschließlich ein Linear-kondensat entstehen sollte. Das Mischungsverhältnis war so gewählt worden, daß die Kettenlänge der erwarteten Produkte den bisher gefundenen Beispielen entsprach. Es wurde in 46 proz. Ausbeute eine Verbindung 43 erhalten, deren IR-Spektrum bei 2220 cm^{-1} die Absorptionsbande der Nitrilgruppe aufweist. Die Molmassenbestimmung vor der Gelchromatographie ergibt eine Molmasse von 2248. Durch Fraktionierung während der Gelchromatographie lassen sich Verbindungen der Molmassen 3790, 2812, 2724 und 2332 gewinnen. Daneben entstand in 8 proz. Ausbeute das Cyclotetrakondensat 40a mit einheitlicher 1.2-Dihydrochinolinstruktur.



Das IR-Spektrum dieses linearen Kondensates 43 sollte sich additiv aus den Absorptionen der Strukturelemente eines Dihydro-3-chinolylnitrils und mehrerer Dihydro-3-chinolylnitrilcarboxamide zusammensetzen. Werden nun die Absorptionsintensitäten bei ca. 2200 cm^{-1} (Nitril) und ca. 700 cm^{-1} (Aromat)

von Vergleichssubstanzen addiert (z.B. N-(1-Benzyl-3-cyan-1,4-dihydro-4-chinoly)l)-N'.N'-dimethylharnstoff (44b und Cyclotetrakondensate 35a, 40a), so resultiert nur dann eine Übereinstimmung zwischen errechnetem und gefundenem IR-Spektrum, wenn das Verhältnis von Dihydro-3-chinoly)lcarbonitril-Endgruppe zur restlichen Kettengliederzahl ca. 1:20 ist.

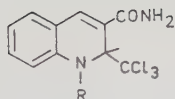


Da die chromatographischen, UV- und ¹H-NMR-spektroskopischen Eigenschaften von 43 und 41a gleich sind, kann angenommen werden, daß 41a auch als Linearkondensat vorliegt.

Die Möglichkeit, daß bei der Darstellung von 43 geringe Mengen von 41a entstanden sind, ist denkbar, doch konnte 41a als Nebenprodukt nicht nachgewiesen werden.

Die Linearkondensate sind in Lösung bei Anwesenheit von polaren Lösungsmitteln instabil: Löst man 41 oder 43 in Methylendichlorid unter Zusatz einer kleinen Menge Alkohols oder Acetonitrils, so entstehen bereits bei Raumtemperatur so- gleich Cyclotetrakondensate. Offensichtlich dissoziieren die Linearkondensate aufgrund mangelnder Stabilisierung durch intramolekulare Wasserstoffbrücken leichter als die Cyclo- tetrakondensate zu den Betainen 18, die sich anschließend zu den Cyclotetrakondensaten zusammenlagern. Reizvoll wäre hierbei die Vorstellung, daß z.B. die vier Endgruppen-Ein- heiten unter Ausbildung von vier Wasserstoffbrücken assozi- ieren und sich diese unterUmorientierung von nur zwei Bindungen zu Cyclotetrakondensaten zusammenlagern.

Bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel entsteht neben dem Cyclotetrakondensat auch das Trichlormethyldihydro- chinolincarboxamid 45: Chloroform wird durch das Betain 18 deprotoniert und das entstehende Trichlormethylanion lagert sich in den Chinoliniumring ein (s. S. 51).



45a

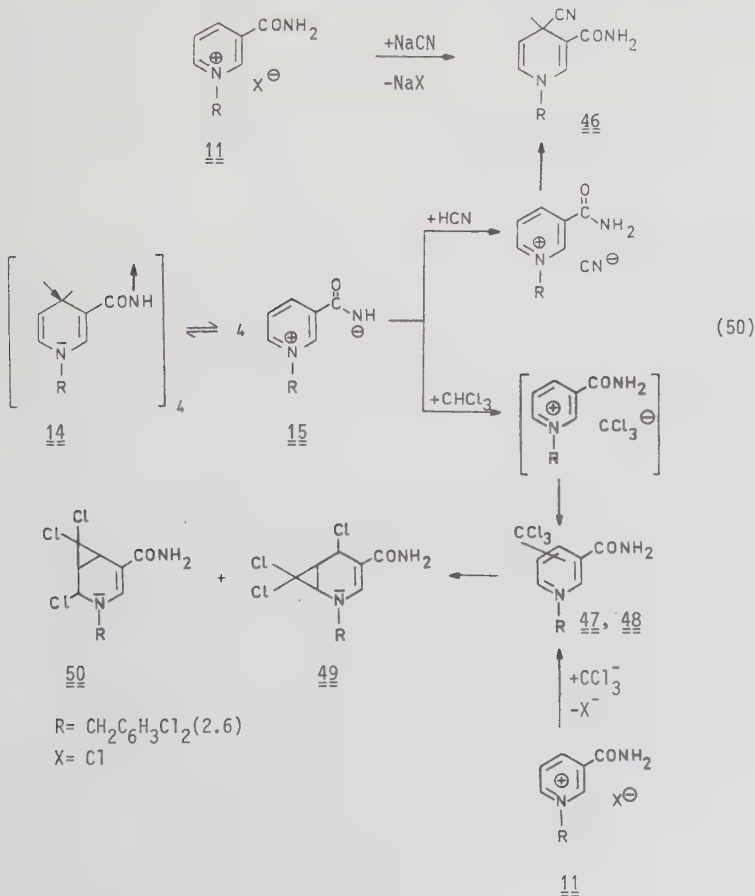
Bei Umsetzung der quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salze 13a, 13b, mit Base bei 24°C oder 90°C bilden sich keine Linearkondensate, sondern nur Cyclotetrakondensat, weil die Linearkondensate unter diesen Reaktionsbedingungen instabil sind.

Für das Entstehen von Linearkondensaten 41 mit sowohl 1.2- als auch 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten neben Cyclotetrakondensaten 40, die nur aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten bestehen, sind wahrscheinlich die Synthesebedingungen verantwortlich: Bei - 40°C lagern sich die nach Deprotonieren der Carboxamidgruppe entstehenden Betaine 18 in S u s p e n s i o n sowohl in die 2- wie auch in die 4-Stellung des Chinoliniumringes ein, während Cyclotetrakondensate in L ö s u n g entstehen, nachdem sich ein löslicher Charge-Transfer-Komplex aus Chinolinium-Kation und Alkoholat-Anion gebildet hat (s. S.101). Die Wechselwirkung von Chinolinium-Kation und Alkoholat-Anion beeinflusst offensichtlich die elektronische Struktur des Chinoliniumringes in der Art, daß die 2-Stellung zum bevorzugten Angriffspunkt für das nach Deprotonieren der Carboxamidgruppe entstehende Carboxamid-Anion wird.

Gleiches Verhalten wurde auch bei der Darstellung der isomeren Carboxamid-Einlagerungsprodukte 44 beobachtet: Sie erfolgte durch Reaktion in Suspension und lieferte auch bei - 40°C Carboxamid-Einlagerungsprodukte mit 1.2- und 1.4-Dihydrochinolinstruktur nebeneinander (s. S. 72).

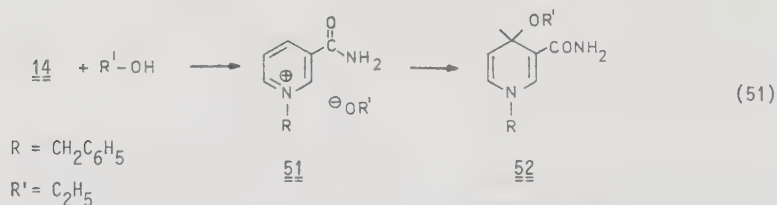
Es war somit erstmals gelungen, Kondensate mit von vier abweichender Untereinheitenzahl bei der Umsetzung von quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen mit Base zu erhalten. Die Stabilität dieser Produkte war Anlaß, die Einlagerung auch

Die Einwirkung von schwach aciden Verbindungen, wie z.B. Blausäure oder Chloroform auf Cyclotetrakondensate 14 führt ebenfalls zu einer Spaltung der Cyclotetrakondensate, doch findet im Anschluß daran eine Einlagerungsreaktion zwischen dem entstandenen quartären Nikotinamid-Kation und der nucleophilen konjugaten Base statt. Bei Umsetzung mit Blausäure⁶⁵⁾ bilden sich Cyanid-Einlagerungsprodukte 46, bei Verwendung von Chloroform⁶⁶⁾ Trichlormethyl-Einlagerungsprodukte 47 und 48, die sich zu Trichlorazabicyclo[4.1.0]hepten 49 und 50 umlagern.



Sowohl 46 als auch 47 und 48 lassen sich auch durch Reaktion der quartären Nikotinamid-Salze 11 mit Cyanid- bzw. Trichlor-methyl-Anionen erzeugen⁶⁵⁻⁶⁸).

Diese Reaktionen beweisen, daß Cyclotetrakondensate aufgrund ihrer partiellen Dissoziation in die Betaine wie ein Gemisch aus quartärem Nikotinamid-Salz und Base reagieren. Bei Einwirkung der schwach aciden Alkohole auf Cyclotetrakondensate 14 entstehen, wie aus der UV-spektroskopischen Verfolgung der Reaktion geschlossen wurde, Lösungen aus Nikotinamid-Alkoholaten 51. Das Alkoholat lagert sich anschließend in den Pyridinium-Ring zu 52 ein⁶⁵).

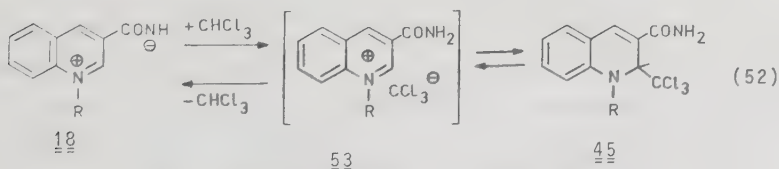


Es gelang seinerzeit nicht, in den so entstandenen Nikotinamid-Alkoholat-Lösungen Redoxprodukte nachzuweisen, was nach den Ergebnissen von SHIRRA und SUCKLING²⁵⁻²⁷) (s. S.4) zu erwarten gewesen wäre.

Für die in der eigenen Arbeit dargestellten Cyclotetrakondensate 35, 40 galt es nun zu überprüfen, ob diese ebenfalls als lipophil maskierte Chinolinium-Salze reagieren. Insbesondere sollte die Reversibilität der Reaktion von quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen 13 zu Cyclotetrakondensaten 35, 40 untersucht werden, da dies Voraussetzung für die Eignung als lipophile NAD-Modellverbindung ist. Hierzu wurden die Reaktionen von Chloroform und Alkohol mit den Cyclotetrakondensaten überprüft.

B I 3 a) Reaktion der Cyclotetrakondensate und Linear-
kondensate mit Chloroform

Das Vorliegen eines Gleichgewichtes auch zwischen Cyclotetra-
kondensat 35, 40 und Betain 18 aus quartären 3-Carbamoylchino-
linium-Salzen sollte durch Abfangen der Betaine 18 nachweis-
bar sein. Die Betaine entstehen durch partielle Dissoziation
der Cyclotetrakondensate und sollten als starke Basen in der
Lage sein, Chloroform zu deprotonieren, was zur Bildung von
3-Carbamoylchinoliniumtrichlormethanid 53 führt und so das
Gleichgewicht stört:

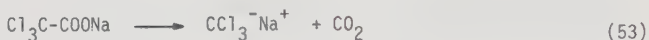


Die anschließende Einlagerung des nucleophilen Anions CCl₃⁻
in den Chinoliniumring zu einem Trichlormethyl-Einlagerungs-
produkt 45 würde die Existenz der Betaine 18 beweisen.

Die Cyclotetrakondensate 35, 40 sollten in homogener Phase
nach Dissoziation zu den Betainen mit Chloroform genauso re-
agieren wie eine Suspension des quartären 3-Carbamoylchino-
linium-Salzes 13 mit Chloroform unter Einwirkung von Base.
Letzteres ist eine Reaktion in heterogener Phase. Ein weiter-
er Zugang zu Trichlormethyl-Einlagerungsprodukten 45 sollte
die thermische Zersetzung von Natriumtrichloracetat in Gegen-
wart von Chinolinium-Salzen sein. In allen Fällen liegt das
3-Carbamoylchinolinium-Kation und das Trichlormethylanion
vor.

Es wurde deshalb zuerst überprüft, ob die einfacher zu gewin-
nenden quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salze 13 mit Trichlor-
methylanionen eine Reaktion zu Trichlormethyl-Einlagerungs-
produkten 45 eingehen, um die Eigenschaften der erwarteten
Additionsprodukte kennenzulernen. Dies erfolgte durch Erhitzen

eines Gemisches aus quartärem 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13b oder 13c zusammen mit der äquimolaren Menge Natriumtrichloracetat in Acetonitril. Natriumtrichloracetat zerfällt dabei in das Trichlormethylanion und Kohlendioxid.

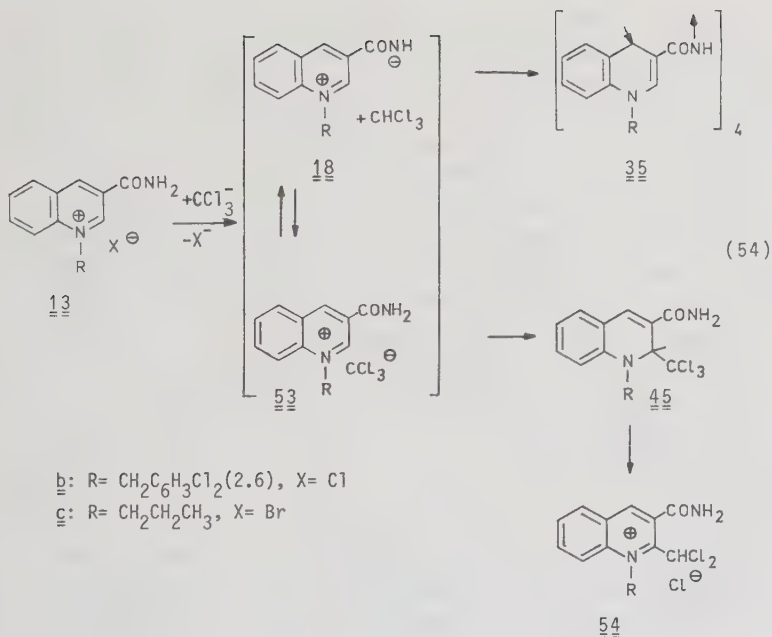


Nach 20 Stunden wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch Chloroform/Acetonitril 5:1 als Elutionsmittel aufgearbeitet. Jeweils die erste Fraktion enthielt die Cyclotetrakondensate 35, die zweiten und dritten Fraktionen lieferten neue Produkte in bis zu 4 proz. Ausbeute.

Die gleichen Produkte erhielt man auch durch Umsetzung der quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salze 13b, 13c mit Chloroform unter Einwirkung von kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid, allerdings in sehr geringer Ausbeute.

Die spektroskopische Untersuchung des aus der zweiten Fraktion isolierten Produktes zeigte, daß es sich hierbei um das erwartete Trichlormethyl-Einlagerungsprodukt 45 handelte. Es entstand in ca. 3 proz. Ausbeute. Das UV-Spektrum weist die typischen Absorptionen einer 1,2-Dihydrochinolinstruktur auf. Das Trichlormethylanion hatte sich also in die 2-Stellung des Chinoliniumringes eingelagert. Das Massenspektrum zeigt neben der Masse des Molekülkations als charakteristisches Fragment die Trichlormethylgruppe mit $m/e = 117$. Die Werte der Elementaranalyse bestätigten die Konstitution dieser neuen Verbindungen 45b und 45c.

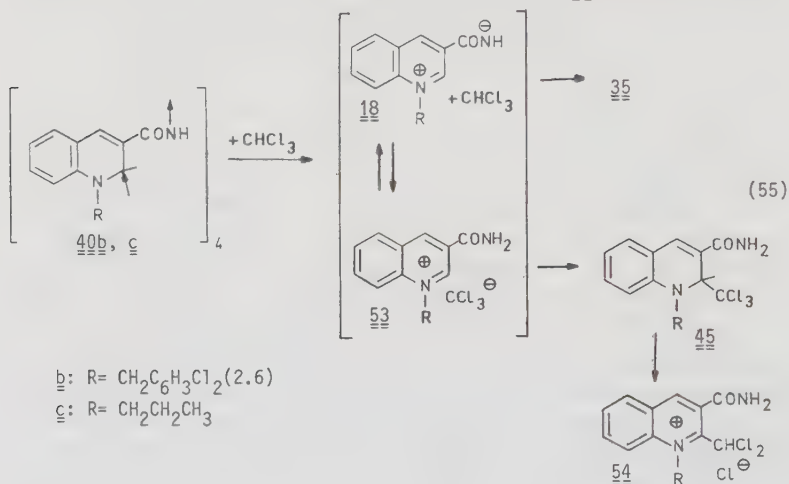
Die dritte Fraktion lieferte in bis zu 3,6 proz. Ausbeute ein Produkt, dem aufgrund der spektroskopischen Daten und den Werten der Elementaranalyse die Konstitution eines 1-substituierten-3-Carbamoyl-2-d i c h l o r m e t h y l - chinoliniumchlorids 54 zugeordnet werden muß.



Die Eigenschaften des Trichlormethyl-Einlagerungsproduktes $\underline{45}$ waren somit bekannt, und es sollte daher die Identifizierung dieses möglichen Reaktionsproduktes bei der Untersuchung der Reaktion von Cyclo-tetrakondensaten mit Chloroform leichter fallen.

Für erste Versuche zur Untersuchung der Reaktion der Cyclo-tetrakondensate mit Chloroform wurde jenes mit vier 1.2-Dihydrochinolineinheiten ausgewählt, da es instabiler ist und damit auch leichter dissoziiert als das entsprechende Isomere mit vier 1.4-Dihydrochinolineinheiten. Dazu wurde das Cyclo-tetrakondensat $\underline{40b}$ oder $\underline{40c}$ in salzsäurefreiem Chloroform unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Stunden konnte mittels Dünnschichtchromatographie bereits eine Reaktion zu $\underline{45b,c}$ und $\underline{54b,c}$ nachgewiesen werden. Nach maximal 7 Tagen Reaktionszeit wurde die Reaktion abgebrochen. Im Reaktionsansatz war

zu diesem Zeitpunkt, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigte, noch Cyclotetrakondensat vorhanden. Die Aufarbeitung erfolgte durch Säulenchromatographie. Die erste Fraktion enthielt das Cyclotetrakondensat in bis zu 50 proz. Ausbeute, das allerdings, wie das UV-Spektrum zeigte, zu einem einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinbausteinen aufgebauten Cyclotetrakondensat 35b,c isomerisiert war. Unter Einwirkung von Chloroform hatte eine Spaltung zum Chinoliniumtrichlormethanid 53 und anschließend die Resynthese zu dem bei höheren Temperaturen stabilen Isomeren mit vier 1.4-Dihydrochinolineinheiten 35 stattgefunden.



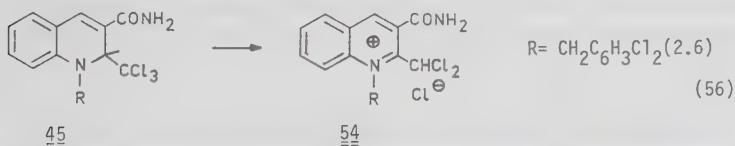
Aus der zweiten Fraktion konnte in bis zu 60 proz. Ausbeute, bezogen auf den Umsatz an Cyclotetrakondensat, das Trichlormethyl-Einlagerungsprodukt 45 und aus der dritten Fraktion das quartäre 3-Carbamoyl-2-dichlormethylchinoliniumchlorid 54 in bis zu 57 proz. Ausbeute (54c) gewonnen werden. Die IR- und ^1H -NMR-Spektren dieser Produkte sind identisch mit den durch Umsetzung der quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salze mit Natriumtrichloracetat erhaltenen Substanzen.

Die heterogene Reaktion von quartärem 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13 mit Chloroform unter Einwirkung von Base (s. S. 52)

lieferte das Trichlormethyl-Einlagerungsprodukt 45 in ca. 4 proz. Ausbeute, bei Umsetzung der Cyclotetrakondensate mit Chloroform in homogener Phase dagegen betrug die Ausbeute 60 Prozent. Dies zeigt, daß homogene und lipophile Reaktionsbedingungen optimal sind.

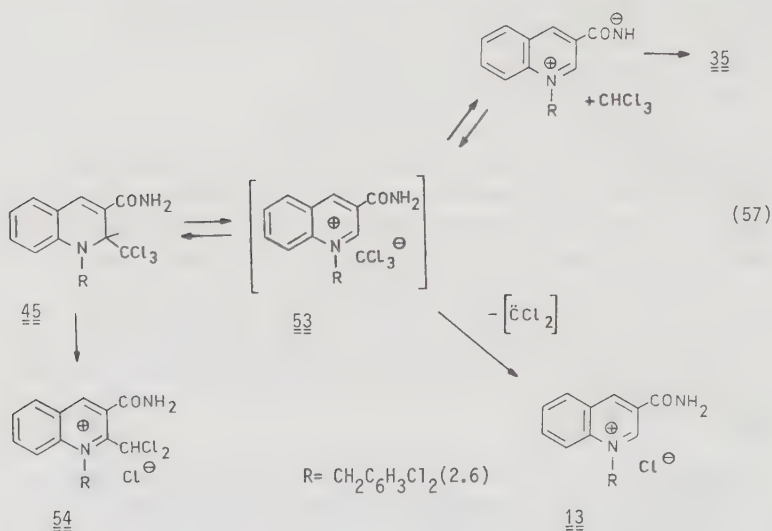
Die Umsetzung der stabileren, einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Cyclotetrakondensate 35 mit Chloroform verlief deutlich langsamer und in schlechterer Ausbeute wie bei 40: Selbst nach 7 Tagen Reaktionszeit wurden bis zu 71 Prozent des eingesetzten Cyclotetrakondensates zurückgewonnen. Dieses Verhalten ist einerseits darauf zurückzuführen, daß 35 stabiler ist. Andererseits wurde die Gleichgewichtseinstellung sowohl bei Einsatz von 40 wie auch bei 35 nicht abgewartet, womit sich die unterschiedlichen Ausbeuten erklären (s. S.54).

Auf der Suche nach einer Erklärung für das Entstehen der quartären 3-Carbamoyl-2-dichlormethylchinoliniumchloride 54b,c wurde beobachtet, daß diese auch aus den Trichlormethyl-Einlagerungsprodukten 45 zu gewinnen sind. 54 stellt offensichtlich ein Folgeprodukt von 45 dar und entsteht nach Abspaltung eines Chloridions aus der Trichlormethylgruppe und anschließender Wanderung eines Hydridions.



Eine weitere Beobachtung war, daß beim Erwärmen der Trichlormethyl-Einlagerungsprodukte 45 in absolutem Acetonitril diese partiell in die quartären 3-Carbamoylchinolinium-trichlormethanide 53 dissoziieren und nach Deprotonieren der Carboxamidgruppe durch das Trichlormethylanion bilden sich Cyclotetrakondensate 35. Daneben entstanden auch 54 und das quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13b in folgender Reaktionskette: Dissoziation der Einlagerungsprodukte 45 zu Chinolinium-

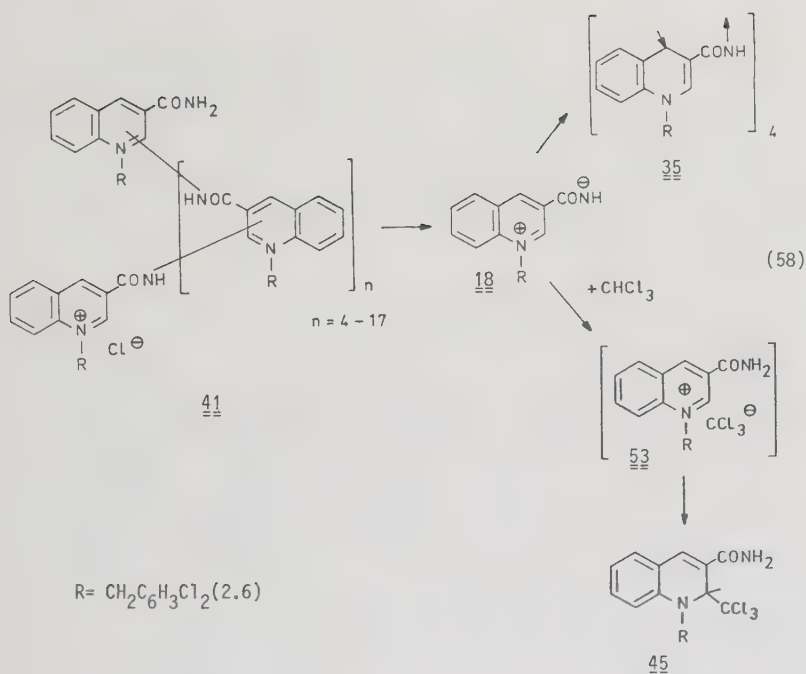
Kation und Trichlormethyl-Anion, dann Zerfall des Letzteren zu Chlorid und Dichlorcarben, das Folgereaktionen eingeht.



Das Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen 45 und 35 erklärt den unvollständigen Umsatz bei der Reaktion des Cyclotetrakondensates mit Chloroform. Eine vollständige Verschiebung des Gleichgewichtes durch die Umlagerung zu 54 konnte vermutlich aufgrund der für die langsame Reaktion zu kurzen Reaktionszeit nicht erreicht werden.

Linearkondensate 41 liefern bei Umsetzung mit Chloroform neben Cyclotetrakondensaten 35 auch Trichlormethyl-Einlagerungsprodukte 45 (siehe Formelbild 58 folgende Seite):

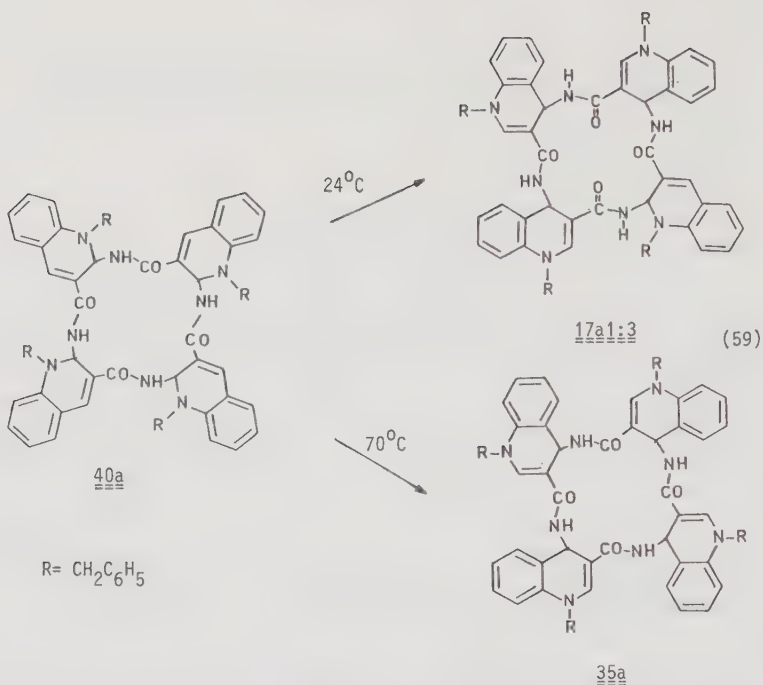
Nach Dissoziation der Linearkondensate zu den Betainen 18 lagern sich diese zu den Cyclotetrakondensaten zusammen oder deprotonieren Chloroform, wobei das quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Trichlormethanid 53 entsteht. Anschließend addiert sich das Trichlormethylanion an den Chinoliniumring zu 45.



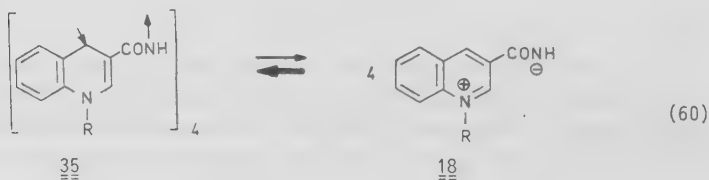
B I 3 b) Reaktion der Cyclotetrakondensate mit Alkoholen

In Kapitel B I 1 d) wurde bereits beschrieben, daß Cyclotetrakondensate 40 mit vier 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten, in Methylendichlorid gelöst, nach Zusatz von tert.-Butanol bei Raumtemperatur innerhalb von 11 Tagen zu Cyclotetrakondensaten 17 mit 1.2- und 1.4-Dihydrochinolineinheiten isomerisierten. In einem Benzol/tert.-Butanol-Gemisch gelöst bei 70°C resultierte ein Cyclotetrakondensat 35 mit vier 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten (siehe Formelbild 59 folgende Seite).

Durch tert.-Butanol werden die intramolekularen Wasserstoffbrücken gestört und das Cyclotetrakondensat isomerisiert zum thermodynamisch stabileren Cyclotetrakondensat mit 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten. Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte, daß neben Cyclotetrakondensat



auch das Kation des quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzes vorlag. Eine Ausbeute von 83 Prozent an Cyclotetrakondensat 35 bewies aber, daß hierbei nicht die erwartete Spaltung durch tert.-Butanol zum Chinolinium-Alkoholat, sondern die Isomerisierung die Hauptreaktion war. Sobald stabiles, einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinbausteinen aufgebautes Cyclotetrakondensat entstanden war, konnte das schwach acide tert.-Butanol keine Spaltung des Cyclotetrakondensates mehr bewirken. Das Gleichgewicht zwischen Cyclotetrakondensat 35 und Betain 18 liegt auf der Seite des undissoziierten Cyclotetrakondensates.



Auch 20-stündiges Erhitzen der einheitlich in 4-Stellung verknüpften Cyclotetrakondensate in reinem Ethanol führte zu keiner nennenswerten Spaltung: Das Cyclotetrakondensat ließ sich in über 90 proz. Ausbeute zurückgewinnen. Auf dem Dünnschichtchromatogramm waren nur Spuren des Chinolinium-Kations zu erkennen, die durch Umsetzung des Betains mit Kieselgel entstanden waren.

Diese Versuche belegen, daß in lipophilem Reaktionsmedium eine Spaltung der Cyclotetrakondensate in die Chinolinium-Alkoholate nur in sehr geringem Ausmaß möglich ist. Hierin kommt die größere Stabilität der Cyclotetrakondensate aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen, verglichen mit den Cyclotetrakondensaten der Nikotinamidreihe, zum Ausdruck. Inwiefern die aufgrund der ungünstigen Gleichgewichtslage nur geringe Konzentration an Chinolinium-Alkoholat für die Einleitung der Redoxreaktion ausreicht, klärten dann weitere Untersuchungen.

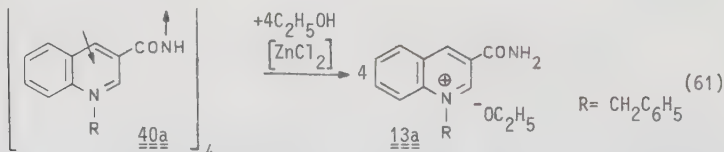
B I 3 c) Reaktion der Cyclotetrakondensate mit acidifizierten Alkoholen

Die Untersuchungen des vorigen Kapitels hatten gezeigt, daß die Acidität von z.B. Ethanol nicht ausreicht, um die Cyclotetrakondensate in lipophilem Reaktionsmedium in die Chinolinium-Alkoholate zu spalten.

Es ist bekannt, daß Alkohole bei der Solvation von Zinkchlorid acidifiziert werden⁶⁹⁾, da durch Komplexbildung eine Lockerung der Bindung zwischen Sauerstoff und Wasserstoff eintritt. Es wurde daher überprüft, ob nach Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid die erhöhte Acidität der Alkohole für eine nun vollständige Spaltung der Cyclotetrakondensate zu Lösungen von Chinolinium-Zinkalkoholaten ausreicht.

Für erste Versuche wurden die in Ethanol am wenigsten stabilen Cyclotetrakondensate mit vier 1.2-Dihydrochinolineinheiten 40 ausgewählt. Dazu löste man das Cyclotetrakondensat 40a in einem

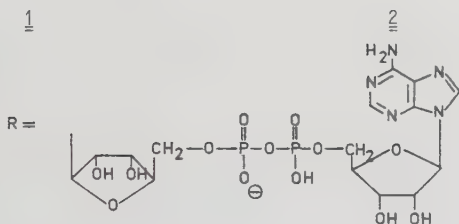
Gemisch aus gleichen Teilen Benzol/Ethanol unter Erwärmen auf 70°C und gab die äquimolare Menge wasserfreies Zinkchlorid hinzu. Das feste Zinkchlorid löste sich auf, und gleichzeitig verschwand die anfangs intensiv gelbgrüne Farbe der Lösung, und es fiel ein weißer Niederschlag aus. Die Isolierung und Identifizierung dieses Produktes ergab, daß das quartäre 3-Carbamoylchinoliniumchlorid 13a in 96 proz. Ausbeute entstanden war. Dies zeigte, daß durch Einwirkung von Zinkchlorid auf eine ethanolische Lösung des Cyclotetrakondensates eine quantitative Spaltung möglich war, so daß im Reaktionsansatz quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Kationen neben Ethanolat-Anionen und Chloridionen vorlagen. Aufgrund der geringen Löslichkeit war das quartäre 3-Carbamoylchinoliniumchlorid 13a aus dem Reaktionsansatz ausgefallen. Setzte man dagegen das stabilere Cyclotetrakondensat 35a mit vier 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten unter den gleichen Bedingungen um, so ließ sich nach 20 Stunden noch 50 Prozent an Cyclotetrakondensat 35a isolieren.



Diese Spaltungsreaktion, die zu Lösungen von Chinolinium-Zinkalkoholaten in lipophilen Solventien führte, war ein interessanter Ausgangspunkt für die Untersuchung der Redoxreaktion von Alkoholen mit NAD-Modellen.

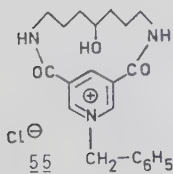
B I 4) Redoxreaktion von Cyclotetrakondensaten mit Alkoholen

Oxidation und Reduktion spielen bei physiologischen Stoffwechselvorgängen eine bedeutende Rolle¹⁾. Ethanol wird durch NAD⁺ (1) unter Beteiligung des Enzyms Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Acetaldehyd oxidiert. Andere Enzyme reduzieren z.B. Carbo-
nylverbindungen mittels NADH (2)^{70,71)}.



Das Strukturelement des Nikotinsäureamid-Salzes im Coenzym NAD^+ ist der für eine Redox-Reaktion entscheidende Teil. Er wird durch Aufnahme von zwei Elektronen und zwei Protonen zu 1.4-Dihydronikotinsäureamid und Säure reduziert. Quartäre Nikotinamid-Salze und quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salze bzw. ihre reduzierten Formen, die 1.4-Dihydronikotinamide und 1.4-Dihydrochinolin-3-carboxamide, waren schon oft zur Untersuchung des Prinzips der Redoxreaktionen - in Abwesenheit von Enzymen - als Modell für das Coenzymssystem NAD/NADH eingesetzt worden. Die Reduktion von Carbonylgruppen mit Dihydropyridinen und Dihydrochinolinen ist in vielen Variationen in der Literatur beschrieben¹³⁻²³⁾.

Die Oxidation von Alkoholen mit NAD^+ -Modellen blieb auf spezielle Beispiele beschränkt. Wallenfels²⁴⁾ oxidierte mit dem durch stark elektronenziehende Gruppen substituierten Tri-cyanpyridinium-Salz 3 Fluorenol-(9) (4) zu Fluorenol (6) (s. S. 4).

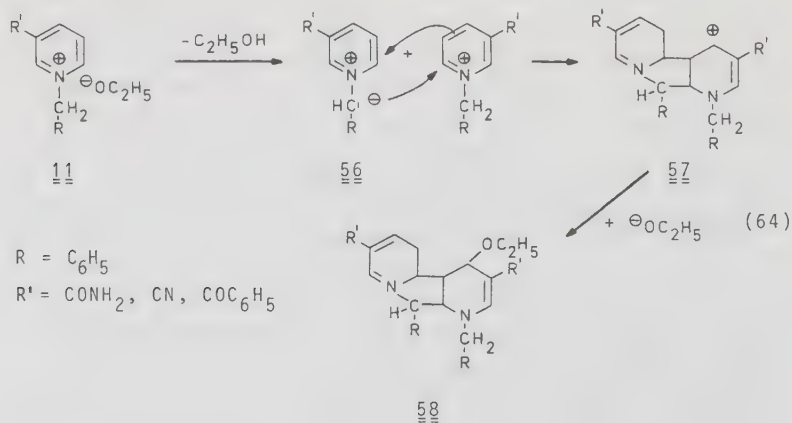


Versuche, durch sterische Fixierung von alkoholischer Gruppe im NAD^+ -Modell 55 einen Redox-Vorgang einzuleiten, schlugen fehl.

Trotz sterischer Fixierung und zusätzlicher Ringpositivierung durch eine zweite Carboxamidgruppe ließ sich die sekundäre alkoholische Gruppe in 55 nicht oxidieren.

1975 beschrieben SHIRRA und SUCKLING^{26,27)} aufgrund von NMR-spektroskopischen Untersuchungen den positiven Verlauf von Redox-Reaktionen zwischen substituierten Pyridinium-Salzen und substituierten Benzylalkoholaten (s. S. 4 , Gl. (6)).

Setzt man unter den von SHIRRA und SUCKLING beschriebenen Bedingungen quartäre Nikotinamid-Salze ein, so läßt sich eine Redoxreaktion nicht beobachten, da Nebenreaktionen ablaufen, z.B. 1.) die Bildung der Cyclotetrakondensate 14 (s. S.6 , Gl. (9)). 2.) reagiert nach Deprotonieren der N-CH₂-Gruppe des quartären Pyridinium-Salzes 11 das entstehende Ylid (Betain) 56 mit einem weiteren Pyridinium-Kation, wobei sich das primäre Additionsprodukt 57 durch eine Folgereaktion zu 58 stabilisiert⁵⁹⁾.

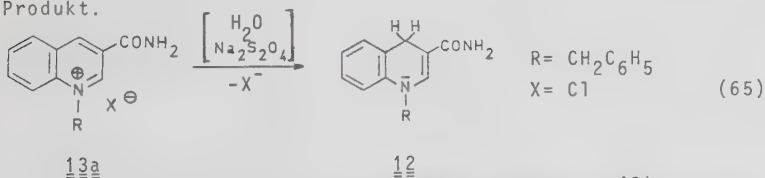


Eine Lösung von Lithiumalkoholat und NAD⁺-Modell, wie sie von SHIRRA und SUCKLING beschrieben wird, ist unphysiologisch, hingegen ist die Spaltung der Cyclotetrakondensate mit Alkohol, die eine derartige Lösung liefert, besser geeignet, die Vorgänge unter physiologischen Bedingungen zu beschreiben.

Der Einsatz von Base ist bei der Verwendung von Cyclotetrakondensaten vorverlegt und geschieht bei der Synthese der Cyclotetrakondensate. Es können, wie auf Seite 9 schon beschrieben, auch Hydroxid-Ionen oder tert.Amine als Base eingesetzt werden.

Die eigenen Versuche hatten gezeigt, daß Cyclotetrakondensate durch Alkohol in die quartären Chinolinium-Alkoholate im lipophilen Reaktionsmedium spaltbar waren: Es entstand ein Gleichgewicht zwischen Cyclotetrakondensat, Betain und quartärem 3-Carbamoylchinolinium-Alkoholat. Es wurde nun überprüft, ob diese Gleichgewichtsreaktion als Startpunkt für eine Redoxreaktion benutzt werden konnte.

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen sollten Stabilität und Eigenschaft der entstehenden Dihydrochinolinverbindung überprüft und eine Analysenmethode zur sicheren Unterscheidung von Cyclotetrakondensaten ausgearbeitet werden. Dazu war das 1.4-Dihydrochinolin-3-carboxamid 12 als Vergleichsmaterial darzustellen. MUNSHI⁴⁸⁾ beschrieb die Synthese von 1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolincarboxamid (12) mit Natriumdititionit. Die angegebene Darstellungsmethode wurde verbessert und lieferte nun erstmals kristallines und analysenreines Produkt.



Dies gelang, abweichend von der MUNSHI-Vorschrift⁴⁸⁾, in der mit Chloroform das entstandene 1.4-Dihydrochinolin-3-carboxamid 12 extrahiert wurde, durch Einleiten von Kohlendioxid in den Reaktionsansatz. Durch dieses Abpuffern auf ungefähr pH = 7 konnte das Reaktionsprodukt zur Kristallisation gebracht werden. Die weitere Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser.

Zur schnellen Identifizierung des Dihydrochinolins 12 neben den Cyclotetrakondensaten erwies sich schließlich die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Acetonitril/Methanol im Verhältnis 5:1 als geeignet.

Zur Durchführung der Reaktion wurde eine Reaktionsapparatur aufgebaut, die das Durchleiten eines Reinst-Stickstoff-Stroms und das Auffangen der entstehenden flüchtigen Carbonylverbindung in einer Kühlfalle gestattete. Das Durchleiten von Stickstoff sollte einerseits die Reoxidation des entstehenden Dihydrochinolins 12 ausschließen, andererseits die flüchtige Carbonylverbindung abblasen, und so ein eventuell sich einstellendes Gleichgewicht zwischen den Redox-Partnern verschieben. Eine Kondensationsreaktion der Carbonylverbindung in alkalischen Reaktionsmedien, wie z.B. KPMHNKE^{53,54}) (s. S. 20, Gl. (27)) beschrieb, war auf diese Weise ebenfalls zu verhindern.

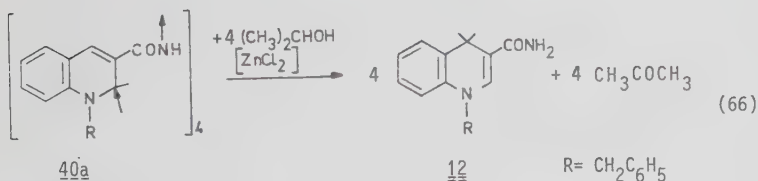
Für die ersten Untersuchungen von Redoxreaktionen wurden die weniger stabilen, einheitlich verknüpften Cyclotetrakondensate 40 mit 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten ausgewählt, da diese eher zu den Betainen dissoziieren, die dann die Reaktion einleiten. Die Cyclotetrakondensate waren, wie bereits in Kapitel B I 3 c) beschrieben, nach Lösen in Methylendichlorid durch Alkohol unter Zusatz der äquimolaren Menge wasserfreien Zinkchlorids quantitativ in das 3-Carbamoylchinolinium-Kation und das Alkoholat-Anion spaltbar.

Es wurde nun das Cyclotetrakondensat 40a in einem Gemisch aus gleichen Teilen Toluol und 2-Propanol unter Stickstoff-Schutzgas auf 70°C erwärmt, wobei eine klare grüngelbe Lösung entstand. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur erfolgte Zusatz der äquimolaren Menge wasserfreien Zinkchlorids, welches sich schnell auflöste. Nach kurzer Zeit trat eine Trübung auf und die grüngelbe Farbe verschwand, später entstand ein Niederschlag. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte, daß kein Cyclotetrakondensat mehr vorhanden war, dafür aber quar-

täres 3-Carbamoylchinolinium-Salz. Es hatte eine vollständige Spaltung zum quartären Salz 13a stattgefunden.

Unterbrach man zu diesem Zeitpunkt die Reaktion und arbeitete den Reaktionsansatz auf, so ließ sich das quartäre 3-Carbamoylchinoliniumchlorid 13a in bis zu 96 proz. Ausbeute isolieren.

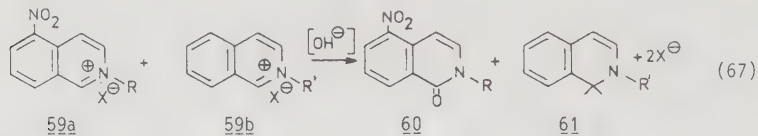
Ließ man dagegen die Reaktion unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen weiterlaufen, so konnte dünn-schichtchromatographisch nach einer Stunde die Dihydroverbindung 12 nachgewiesen werden. Dies war der erste Hinweis, daß ausgehend vom Cyclotetrakondensat eine Redoxreaktion in lipophilem Reaktionsmedium durchführbar war. Nach zwei Tagen Reaktionszeit wurde die Reaktion abgebrochen und das Lösungsmittelgemisch Toluol/2-Propanol durch Verstärken des Stickstoffstroms in die Kühlfalle überkondensiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Umsetzung nicht vollständig. Die Dihydroverbindung 12 ließ sich durch Chromatographie an Kieselgel mit Acetonitril/Methanol(5:1)Gemisch isolieren und fiel in 39 proz. Ausbeute an. Spektroskopische Daten und Mischschmelzpunkt stimmen mit Vergleichsmaterial überein.



Der Nachweis von Aceton im Kondensat der Kühlfalle gelang gaschromatographisch und durch Umsetzung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin als Aceton-[2.4-dinitrophenylhydrazon]. Die Ausbeute an Hydrazon entsprach der Ausbeute an Dihydroverbindung und schloß damit andere Reaktionen als die Redoxreaktion für das Entstehen der Dihydroverbindung aus.

Eine Möglichkeit für die Entstehung von 1.4-Dihydrochinolin-3-carboxamid 12 ohne Alkoholoxidation wäre eine Disproportion-

nierung, wie sie für quartäre Isochinolinium-Salze 59a und 59b unter Einwirkung von Base beschrieben ist⁷⁴⁾. Sie führt zur Bildung von Isochinolon 60 und Dihydroisochinolin 61.



R = z.B. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ R' = CH_3 X = Cl

Da Zinkchlorid in äquimolarer Menge zugesetzt wurde, trat keine Isomerisierung zum Cyclotetrakondensat 35a mit 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten auf: Die Basizität des Alkoholates war durch Bildung von Zinkalkoholat gemindert⁶⁹⁾ und reichte deshalb zur Deprotonierung der Carboxamidgruppe nicht mehr aus. Auch bildeten sich während der Reaktion keine Nebenprodukte.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen reagierte einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebautes Cyclotetrakondensat 35a mit Ethanol ebenfalls zu 1.4-Dihydrochinolin 12 und Acetaldehyd, aber mit geringeren Ausbeuten. Acetaldehyd wurde gaschromatographisch und als 2.4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen. Die Dihydroverbindung 12 fiel in 16 proz. Ausbeute an; daneben wurden 50 Prozent des eingesetzten Cyclotetrakondensates 35a wiedergewonnen. Ursache für die geringere Ausbeute war die deutlich schlechtere Löslichkeit des Cyclotetrakondensates 35a und die höhere Stabilität gegenüber Alkohol/Zinkchlorid-Lösungen.

Um abzuklären, ob eine Redoxreaktion der Cyclotetrakondensate mit Alkohol in lipophilem Reaktionsmedium auch ohne Mitwirkung von Zinkchlorid prinzipiell möglich ist, wurde einheitlich aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebautes Cyclotetrakondensat 35a mit Ethanol unter den bereits beschriebenen Bedingungen, aber ohne Zusatz von Zinkchlorid, umgesetzt. Dünnschichtchromatographisch ließ sich die teilweise Spaltung in das quartäre Chinolinium-Kation nachweisen und die entspre-

chende Dihydroverbindung 12 in 4,2 proz. Ausbeute isolieren und identifizieren. Daneben konnte das unter diesen Bedingungen nach Isomerisierung entstandene einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaute Cyclotetrakondensat 35a in 70 proz. Ausbeute gewonnen werden.

Dieser Versuch zeigt aber, daß die Redoxreaktion auch ohne Zusatz von Zinkchlorid, wenn auch in erheblich geringerer Ausbeute, möglich ist. Der Einsatz von Zinkchlorid wirkt sich vorteilhaft auf die Redoxreaktion aus, da er die Isomerisierung zu Cyclotetrakondensat 35 unterbindet.

Die erfolgreiche Durchführung der Redoxreaktion von Cyclotetrakondensaten mit Alkoholen bestätigte erneut, daß diese wie lipophile, maskierte Chinolinium-Salze reagieren und somit als lipophile Modellverbindungen für NAD^+ betrachtet werden können.

B II) Quartäre 3-Cyanchinolinium-Salze

Die in den bisherigen Kapiteln beschriebenen Versuche hatten gezeigt, daß aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen bei Einwirkung von Base Cyclotetrakondensate entstehen. Dabei wurden die hydrophilen Chinolinium-Salze, die Modellverbindungen für das Coenzym NAD darstellen, zu lipophilen Molekülen maskiert.

Es ist bekannt, daß einige Dehydrogenasen, die das Coenzym NAD benötigen, wie z.B. eine Alkoholdehydrogenase aus Hefe oder eine Lactatdehydrogenase, aus v i e r sehr ähnlichen oder gleichen Untereinheiten aufgebaut sind, von denen jede mit einem Molekül NAD verbunden ist³⁶⁻³⁹). Die Mehrzahl der Pyridin-Nucleotid-abhängigen Dehydrogenasen enthält jedoch nur ein oder zwei Moleküle NAD. Es ist daher unwahrscheinlich, daß allein ein Cyclotetrakondensat aus NAD^+ einen Beitrag zum Verständnis des Redoxgeschehens an den Dehydrogenasen liefern kann.

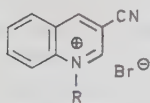
Es sollte nun überprüft werden, inwieweit die Addition von Carboxamiden an Pyridinium- oder Chinolinium-Ringe bei Einwirkung von Base ein allgemeiner verwendbares Reaktionsprinzip ist und ob letztlich dieser neue Verbindungstyp zur Untersuchung von Redoxreaktionen im lipophilen Reaktionsmedium geeignet ist.

NAD^+ soll sich, wie in der Literatur beschrieben, im Verlauf des Redoxcyclus' reversibel an das Protein der Dehydrogenase binden. Vorgeschlagen wurde, die einzige bis dahin bekannte und unter physiologischen Bedingungen ablaufende Reaktion, die Einlagerung der Mercaptogruppe in den Pyridinium-Ring^{75,76}). Vorstellbar wäre deshalb, daß sich eine Carboxamidgruppe des Enzymproteins, z.B. von Asparagin oder Glutamin, unter bestimmten Bedingungen an den Pyridinium-Ring anlagern könnte. Es wäre dies ein der Cyclotetrakondensat-Bildung vergleichbares Prinzip. Das hydrophile NAD^+ würde hierbei durch Anhef-

tung an das Protein zum lipophilen Molekül mit Dihydropyridin-Struktur und könnte so im lipophilen, aktiven Zentrum der Dehydrogenase zur Reaktion gebracht werden.

Die bisher gemachten und in den vorigen Kapiteln beschriebenen Versuche zeigten, daß sich Carboxamidgruppen unter Einwirkung von Base in den Chinoliniumring einlagern können. Die Linearkondensate 41, 43, speziell 43, gaben einen ersten Hinweis, daß dies ein allgemeines Prinzip sein könnte. Da Chinolinium-Salze stabilere Additionsprodukte als Pyridinium-Salze liefern⁵³⁾, wurden nun die quartären Chinolinium-Salze mit verschiedenen Carboxamiden umgesetzt.

Ausgewählt für diese Untersuchungen wurde als quartäres Salz das 1-Benzyl-3-cyanchinoliniumbromid (42). 42 war nicht literaturbekannt. Die Verwendung der Nitrilgruppe als Substituenten am Chinolinium-Ring sollte



(68)

42

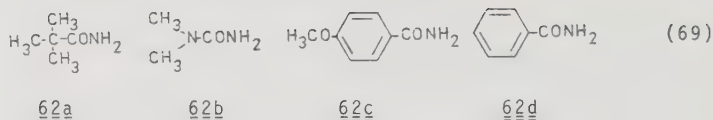
R = CH₂C₆H₅

die Selbstkondensation zu den Cyclotetrakondensaten, wie sie bei den Chinolinium-Salzen mit Carboxamidgruppe als Substituenten auftritt, verhindern. Die Cyangruppe ist aber

aufgrund ihres Elektronenzuges dennoch in der Ringpositivierung mit der Carboxamidgruppe vergleichbar⁶³⁾.

Um Carboxamid-Einlagerungsprodukte unterschiedlicher Stabilität und damit auch abgestufter Reaktivität für weitere Untersuchungen zu erhalten, wurden Carboxamide (62) ausgewählt, die bei Einwirkung von Base zu verschieden stark nucleophilen Carboxamidanionen deprotoniert werden. Es waren folgende Carboxamide: Pivalinsäureamid (62a), N.N.-Dimethylharnstoff (62b), p-Methoxybenzamid (62c) und Benzamid (62d) (siehe Formelbild 69 folgende Seite).

Bei Cyclotetrakondensaten 17, 35 und 40, die auch durch Einlagerung der Carboxamidgruppe in den Chinolinium-Ring unter

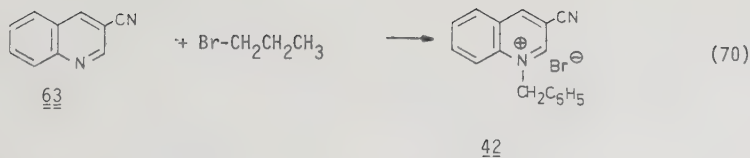


Baseeinwirkung entstehen, tragen die vier intramolekularen Wasserstoffbrücken erheblich zur Stabilisierung des Moleküls bei. Cyclotetrakondensate 35 aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten sind im Vergleich zu den Linearkondensaten 41 deutlich stabiler, da sich die maximal mögliche Anzahl an Wasserstoffbrücken ausbilden konnte. Bei den Linearkondensaten 41 führte die mangelnde Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu einer Destabilisierung. In den Einlagerungsprodukten, deren Synthese aus Carboxamid 62 und quartärem 3-Cyanchinolinium-Salz 42 geplant war, ist keine Ausbildung von Wasserstoffbrücken möglich. Es wurden deshalb erheblich instabilere Produkte erwartet, was bei der Präparation und Aufarbeitung zu berücksichtigen war. Selbstverständlich interessierte auch hier, ob bei der Reaktion der Carboxamide 62 mit quartärem 3-Cyanchinolinium-Salz 42 sowohl Einlagerung in die 2-Stellung wie auch in die 4-Stellung des Chinoliniumringes auftrat, ähnlich wie es bei der Umsetzung der quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salze mit Base zu den Cyclotetrakondensaten beobachtet worden war.

B II 1) Carboxamid-Einlagerungsprodukte

Trotz mehrtägigem Erhitzen auf 80°C gelang die Quaternierung von 3-Chinolincarbonitril (63)⁷⁷⁾ mit Benzylchlorid oder 2.6-Dichlorbenzylchlorid in bisher bewährten Lösungsmitteln wie Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid nicht. Erst durch zweitägiges Erhitzen von 63 mit dem reaktiveren Benzylbromid ohne Lösungsmittel bei 80°C ließ sich 1-Benzyl-3-cyanchinoliniumbromid (42) darstellen.

Nach Extraktion des Kristallbreies mit Ether, um überschüssiges Benzylbromid zu entfernen, und Umkristallisieren aus Ethanol, fiel das Produkt in 90 proz. Ausbeute an.

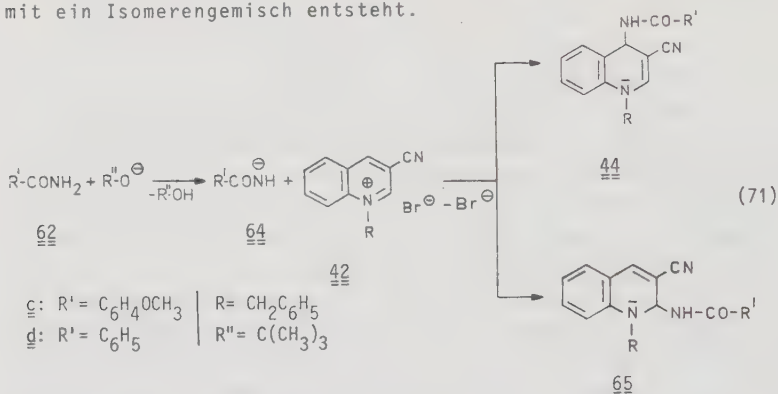


Die Konstitution dieser Verbindung wurde durch Elementaranalyse, ^1H -NMR- und IR-Spektrum gesichert. Letzteres zeigt bei 2260 cm^{-1} die charakteristische Absorptionsbande der Nitrilgruppe, die allerdings von schwacher Intensität ist, eine Beobachtung, die im Arbeitskreis schon an zahlreichen Cyanpyridinium-Salzen gemacht wurde.

Zur Umsetzung von 42 mit den Carboxamiden 62 unter Einwirkung von Base wurde die schon zur Darstellung der Cyclotetracondensate erfolgreiche Methode angewandt: Eine Suspension aus einem der Carboxamide 62 und der äquimolaren Menge Kaliumtert.-butylat in Methylendichlorid reagierte dann bei Raumtemperatur nach Zusatz von fein pulverisiertem 42 zu einer intensiv gelb gefärbten Suspension. Nur bei Einsatz von N.N.-Dimethylharnstoff (62b) blieb die Suspension farblos. Nach 20-stündigem Rühren wurden die ungelösten Anteile abfiltriert, und die Produkte aus der Lösung durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid mit Methylendichlorid/Acetonitril (5:1) Gemisch als Elutionsmittel isoliert.

Bei Einsatz von Benzamid (62d) und p-Methoxybenzamid (62c) lieferte die Chromatographie als erste Fraktion eine intensiv gelb gefärbte, als zweite Fraktion eine farblose Substanz. Aus den UV-Spektren der so erhaltenen Substanzen konnte aufgrund von Vergleichsmaterial geschlossen werden, daß die gelben Produkte, welche charakteristische Absorptionsmaxima im Bereich von 300 und 390 nm zeigen, eine 1.2-Dihydrochinolinstruktur, die farblosen Produkte mit einem charakteristischen Absorptionsmaximum bei ca. 315 nm, eine 1.4-Dihydrochinolinstruktur enthalten. Zusammen mit den Werten der Elementaranalyse

lyse war dies der erste Beweis, daß sich die Carboxamidgruppe unter Einwirkung von Kalium-tert.-butylat, wobei sich das Carboxamidanion 64 bildete, in den Chinoliniumring sowohl in die 4-Stellung, wie auch in die 2-Stellung, einlagert und somit ein Isomerengemisch entsteht.



Die ^1H -NMR-Spektren weisen die für den Nachweis der Additionsprodukte 44, 65 wichtige Kopplung zwischen 4-H bzw. 2-H und dem N-H der Carboxamidgruppe auf. Die Kopplungskonstanten betragen in allen Beispielen 9 Hz. Das Proton der Carboxamidgruppe ergab mit D_2O einen H/D-Austausch, so daß eindeutige Zuordnung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum möglich war (siehe Abb. 7 und 8 folgende Seite).

In Carboxamid-Einlagerungsprodukten mit 1.2-Dihydrochinolinstruktur 65 sind die Protonen der $\text{-CH}_2\text{-}$ Gruppe in α -Stellung zum N des Dihydrochinolinringes magnetisch nicht äquivalent. Sie koppeln mit $J = 16 \text{ Hz}$.

Pivalinsäureamid und N.N.-Dimethylharnstoff ergaben bei der Umsetzung mit 42 unter Einwirkung von Base kein Isomerengemisch, sondern nur jeweils ein Additionsprodukt: Pivalinsäure addierte sich nur an die 2-Stellung, wobei 65a in 8 proz. Ausbeute entstand, N.N.-Dimethylharnstoff dagegen nur an die 4-Stellung zu 44b in 31 proz. Ausbeute (siehe Formelbild 73).

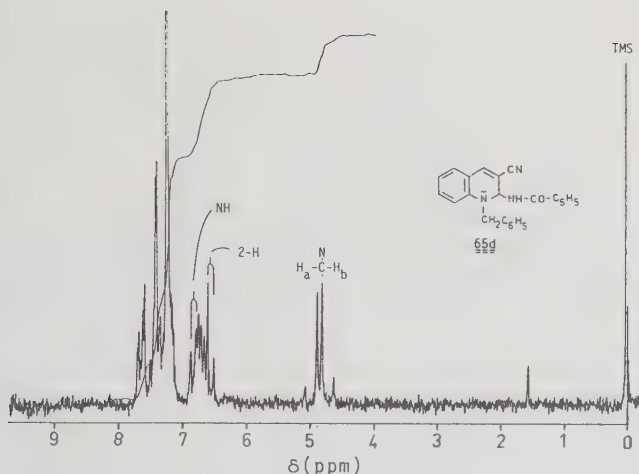


Abb.7 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 65d.

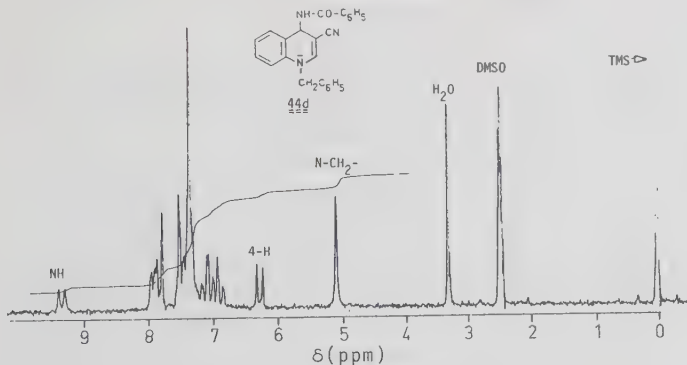
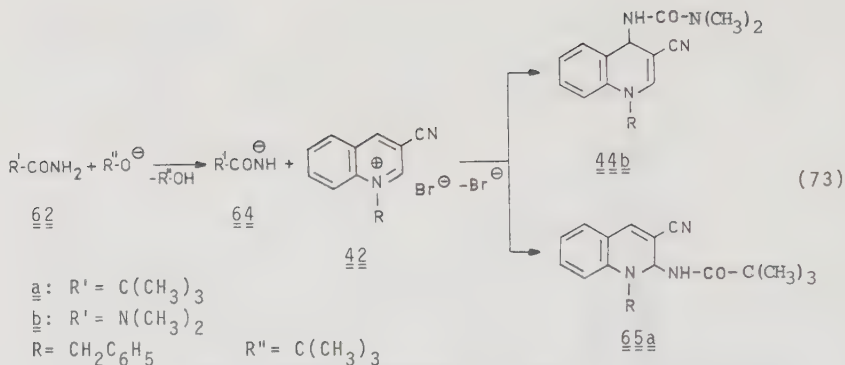


Abb.8 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von 44d.

65a kristallisiert in leuchtend gelbgrünen Nadeln und fluoresziert in Lösung unter der UV-Lampe grünlich. 44b ist ein farbloses Kristallinat. Das UV-Spektrum von 65a zeigt die charakteristische Absorptionsbande der 1,2-Dihydrochinolinstruktur, jenes von 44b die des 1,4-Dihydrochinolinchromophors. Die ^1H -NMR-Spektren weisen die Kopplung des 2-H bzw. 4-H mit dem Proton der Carboxamidgruppe auf und die Kopplungskonstante



entspricht mit J = 9 Hz den vorstehenden Beispielen. 65a läßt im ¹H-NMR-Spektrum eine geminale Kopplung für die CH₂-Gruppe des Benzylrestes erkennen. Die Werte der Elementaranalyse bestätigen die Konstitution von 65a und 44b.

Die Versuche zeigten, daß bei der Umsetzung von quartärem 3-Cyanchinolinium-Salz mit Carboxamiden unter Einwirkung von Base isomere Carboxamid-Einlagerungsprodukte mit 1.2-Dihydro- und 1.4-Dihydrochinolinstruktur entstehen. Um die verlustreiche Isomerentrennung zu umgehen, wurde nun überprüft, ob durch Variation der Reaktionstemperatur eine Steuerung der Einlagerungsreaktion möglich ist, so daß die Bildung eines Isomerengemisches ausgeschlossen wird. Bei der Darstellung der Cyclotetrakondensate aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen gelang durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -45°C einheitlich in 2-Stellung des Chinolinringes verknüpftcs Produkt, bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 95°C dagegen das einheitlich über die 4-Stellung verknüpfte Isomere zu synthetisieren.

Entsprechend wurde nun die Reaktion von quartärem 3-Cyanchinolinium-Salz mit Carboxamiden unter Einwirkung von Base auf eine Temperaturabhängigkeit der Produktverteilung geprüft: In verschiedenen Ansätzen wurde, mit Kalium-tert.-butylat als

Base, die Reaktionstemperatur und das Lösungsmittel von -40°C (Methylendichlorid) bis $+95^{\circ}\text{C}$ (Dioxan) variiert, ohne daß sich aber das Verhältnis der Ausbeuten an Additionsprodukt mit 1.2- bzw. 1.4-Dihydrochinolinstruktur änderte. Die Reaktion verlief bei Raumtemperatur optimal.

Weiterhin wurde festgestellt, daß sich die isomeren Additionsprodukte (44,65) auch bei Einwirkung der äquimolaren Menge an kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid auf eine Suspension von Carboxamid 62 und quartärem 3-Cyanchinolinium-Salz 42 in Methylendichlorid bilden. Dies erscheint besonders wichtig, falls ein Entstehen entsprechender Einlagerungsprodukte aus NAD^+ und der Carboxamidgruppe einer Proteinamino-säure unter physiologischen Bedingungen zur Diskussion gestellt wird.

Alle Carboxamid-Einlagerungsprodukte (44,65) sind auffallend stabil gegen Oxidation durch Luftsauerstoff, aber auch gegen höhere Temperaturen: die Isomeren mit 1.4-Dihydrostruktur lassen sich sogar bis 110°C mehrstündig erhitzen. Alle Additionsprodukte (44,65) sind in organischen Lösungsmitteln gut löslich.

Die IR-Spektren von 44 und 65 weisen neben der Nitrilbande bei ca. 2200 cm^{-1} die charakteristische Absorptionsbande der Carboxamidgruppe auf. Sie liegt, abhängig vom eingesetzten Carboxamid, zwischen 1650 und 1700 cm^{-1} .

Die Massenspektren zeigen neben der Masse des Moleküls bei allen Verbindungen ein gleiches Fragmentierungsmuster (siehe Abb. 9 und 10 folgende Seite).

Die Massen folgender Fragmentationen konnten interpretiert werden: Deprotoniertes Carboxamid und 1-Benzyl-3-cyanchinolinium-Kation sowie Benzyl-Kation und Acylamino-3-chinolin-carbonitril. Dies beweist zusätzlich, daß die neu synthetisierten Produkte Additionsprodukte darstellen.

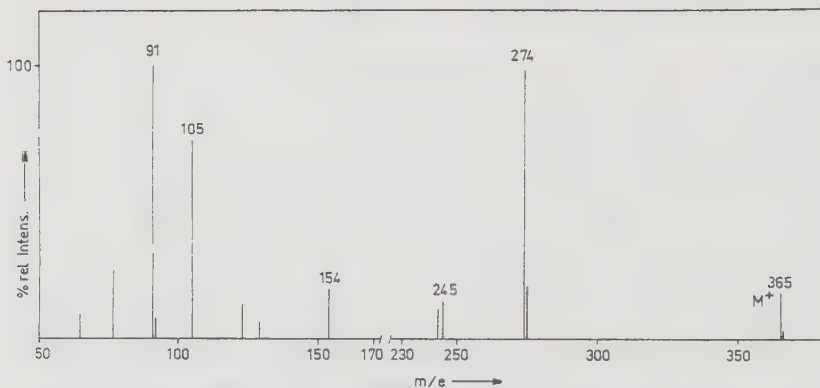


Abb.9 Massenspektrum von Carboxamid-Einlagerungsprodukt 44d.

(Alle Signale mit $m/e > 50$ und einer relativen Intensität $> 5\%$ sind wiedergegeben).

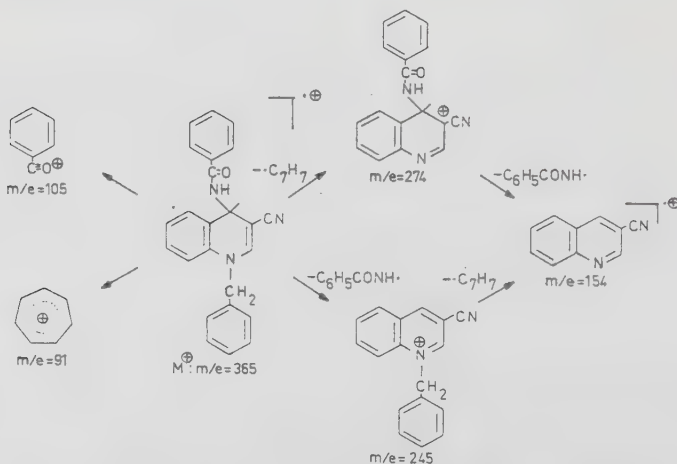
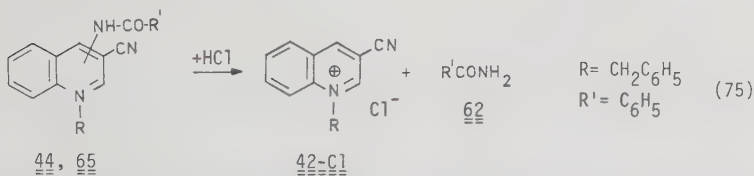


Abb.10 Vorschlag zum MS-Zerfall von Carboxamid-Einlagerungsprodukt 44d.

Eine gemeinsame Eigenschaft aller Carboxamid-Einlagerungsprodukte (44, 65) ist die Spaltbarkeit durch stark acide Verbindungen, wie z.B. Salzsäure, zu dem quartären Salz 42-Cl und den Carboxamiden 62. Bei Umsetzung von 44 und 65 mit Salzsäuregas bildete sich aus der Chloroform-Lösung ein weißer Niederschlag, aus dem in 89 proz. Ausbeute das quartäre Salz 42-Cl als Chlorid isoliert werden konnte. Spektroskopische Daten und die Werte der Elementaranalyse bestätigen die Konstitution des quartären Salzes 42-Cl.



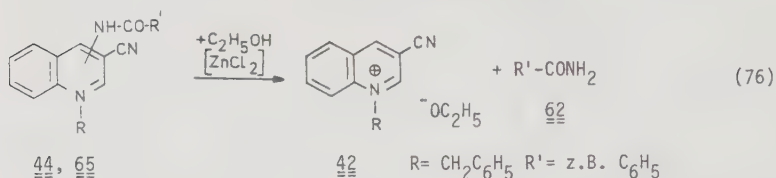
Aus den gleichen Reaktionsansätzen konnten die Carboxamide 62 als weitere Spaltprodukte in über 80 proz. Ausbeute isoliert werden. Ihre IR-Spektren stimmen mit denen von bekanntem Material überein.

Die Spaltung der Carboxamid-Einlagerungsprodukte mit der stark aciden Verbindung Salzsäure in das quartäre Salz 42-Cl stellt die Umkehrung der Bildungsreaktion dar und beweist die Reversibilität der Reaktion.

In der Reaktion mit Ethanol verhielten sich die Carboxamid-Einlagerungsprodukte wie Cyclotetrakondensate: Nach 20 Stunden zeigte das Dünnschichtchromatogramm Spuren vom entsprechenden quartären Chinolinium-Kation und dem Carboxamid. Nach Aufarbeitung konnte das Ausgangsmaterial in über 90 proz. Ausbeute zurückgewonnen werden. Eine quantitative Spaltung war nicht möglich.

Als Resultat dieser Untersuchungen ergibt sich, daß auch hier, genauso wie bei den Cyclotetrakondensaten, das Gleichgewicht zwischen Carboxamid-Einlagerungsverbindungen (44, 65) und den Spaltprodukten auf der Seite der undissoziierten Verbindung liegt.

Durch Zinkchlorid acidifiziertes Ethanol dagegen spaltete 44 und 65 in die Ausgangsverbindungen 42 und 62.



Diese Versuche zeigen, daß die Einlagerung von deprotonierten Carboxamiden in ausreichend positivierte Chinolinium-Salze ein allgemein verwendbares Reaktionsprinzip darstellt.

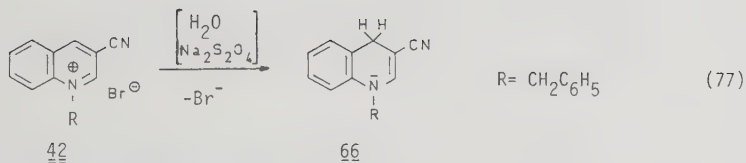
B II 2) Redoxreaktionen der Carboxamid-Einlagerungsprodukte mit Alkoholen

Die Carboxamid-Einlagerungsprodukte aus quartärem 3-Cyan-chinolinium-Salz und Carboxamidanionen waren neben den Cyclo-tetrakondensaten die zweite Verbindungsklasse, die auf ihre Eignung als lipophile NAD-Modellsubstanz untersucht wurden. Sie ist sicher die interessantere Verbindungsklasse, weil sie eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Vorkommen im Organismus hat. Da sie in lipophilen Solventien gut löslich war, erfüllte sie die Voraussetzung für Untersuchungen von Redoxreaktionen mit Alkoholen in lipophilem Reaktionsmedium.

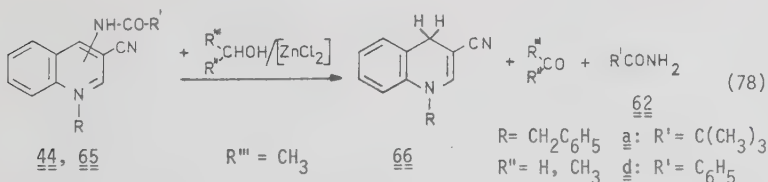
Zuvor wurde die entsprechende Dihydroverbindung, die nicht beschrieben war, als Vergleichsmaterial synthetisiert, charakterisiert und die optimale Identifizierungsmethode ermittelt.

1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolincarbonitril (66) ließ sich in 20 proz. Ausbeute durch Reduktion mit Natriumdithionit unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie das entsprechende Carboxamid 12 darstellen (siehe Formelbild 77 folgende Seite).

Die Konstitution der neuen Verbindung 66 wurde durch Elementaranalyse, ¹H-NMR-, UV- und IR-Spektrum gesichert. Das IR-Spektrum zeigt bei 2220 cm⁻¹ die charakteristische Absorptionsbande der Nitrilgruppe.



Zur Durchführung der Reaktion zwischen Carboxamid-Einlagerungsprodukt und Alkohol wurde die schon zur Umsetzung der Cyclotetrakondensate mit Alkoholen bewährte Reaktionsapparatur mit angeschlossener Kühlfalle verwendet. Als Lösungsmittel diente absolutes Toluol. Erhitzte man unter Stickstoffschutzgas 65a oder 44d in einem Toluol/Ethanol 1:1 Gemisch, so konnte trotz mehrtägiger Reaktionsdauer keine Redoxreaktion zu Dihydroverbindung und Acetaldehyd beobachtet werden. Erst der Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid zum Reaktionsansatz ließ, wie die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte, die Dihydroverbindung 66 entstehen. Auch hier katalysierte also das Zinksalz den Redoxprozeß.



Die Umsetzung von 65a oder 44d mit 2-Propanol lieferte ebenfalls die Redoxprodukte: Dihydroverbindung 66 und Aceton. Unterbrach man nach Zugabe von Zinkchlorid zu einer Lösung von 44d in Toluol/2-Propanol die Reaktion und saugte den entstandenen Niederschlag ab, so konnte das quartäre 3-Cyancholinium-Salz als Chlorid in über 90 proz. Ausbeute isoliert werden. Als weiteres Spaltprodukt wurde aus der Mutterlauge das Carboxamid 62d nachgewiesen. Brach man dagegen die Reaktion erst nach 20 Stunden ab und kondensierte das Lösungsmittelgemisch in die Kühlfalle über, so ließ sich aus dem Rückstand nach Chromatographie die Dihydroverbindung 66 in bis zu 90 proz. Ausbeute gewinnen. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten

von 66 mit authentischem Material bestätigt die Identität. Durch Umsetzung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin gelang es im Kondensat, die Carbonylverbindung als 2.4-Dinitrophenylhydrazon in gleicher Ausbeute nachzuweisen.

Bei allen Umsetzungen der Carboxamid-Einlagerungsprodukte mit Alkoholen wurde, ebenso wie bei den Cyclotetrakondensaten, die Bildung von Nebenprodukten nicht beobachtet.

Wenn auch das Entstehen von Dihydroverbindung und Carbonylverbindung in gleichen Ausbeuten andere Redoxvorgänge weitgehend ausschloß, so sollte doch der direkte Hydridtransfer vom Alkohol zum Chinolinium-System bewiesen werden. Wegen der guten Ausbeuten wurde die Umsetzung von N-(1-Benzyl-3-cyan-1.4-dihydro-4-chinoly)benzoesäureamid (44d) mit $[D_6]$ -Ethanol hierzu benutzt: Es wurde ein Dihydrochinolin isoliert, welches in 2-, aber auch in 4-Stellung des Dihydrochinolinringes deuteriert war. Diese Verbindung war in UV-Daten identisch mit der nichtdeuterierten Dihydroverbindung 66, ebenso im 1H -NMR-Spektrum bezüglich der chemischen Verschiebung der Protonensignale. Die Deuterierung des Dihydrochinolins 66 ließ sich aus der verminderten Integration der Signale für 2-H und 4-H₂ und aus dem Massenspektrum ermitteln. Es entstand offenbar zunächst 1-Benzyl-[2-D₁]1.2-dihydro-3-chinolinicarbonitril, welches dann zum 1.4-Dihydrochinolin (66-deuteriert) isomerisierte. Der Isotopeneffekt bewirkte, daß H bevorzugt gegenüber D wanderte, so daß als Hauptprodukt [2-D₁]-1.4-Dihydrochinolin (66-deuteriert) isoliert wurde. Ein direkter H/D-Austausch in 2- (4-) Stellung kann ausgeschlossen werden, da dieser nur mit starker Base möglich ist, also unter Reaktionsbedingungen, wie sie bei Anwesenheit von Zinkionen ausgeschlossen sind. Daneben wurde auch das Oxidationsprodukt des $[D_6]$ -Ethanol, das $[D_4]$ -Ethanal als 2.4-Dinitrophenylhydrazon isoliert und identifiziert. Die Ausbeuten lagen mit 19 Prozent für die Dihydroverbindung und 17 Prozent für die Carbonylverbindung unter denen, die bei der Umsetzung von nichtdeuteriertem Ethanol erzielt wurden. Dieses Verhalten ist vermutlich auf die

schlechtere Löslichkeit der Ausgangsverbindung 44d im deuterierten Ethanol und auf die langsamere Übertragung des Deuteriumanions vom D-Ethanolat zum Chinolinium-Kation zurückzuführen.

Die erfolgreiche Durchführung der Redoxreaktion zwischen Carboxamid-Einlagerungsprodukt und Alkohol in lipophilem Reaktionsmedium bestätigte damit erneut, daß diese neue Verbindungs-klasse wie lipophiles, maskiertes Chinolinium-Salz reagiert. Der Ablauf der Redoxreaktion in Ausbeuten bis zu 90 Prozent zeigte, daß Carboxamid-Einlagerungsprodukte im Vergleich zu den Cyclotetrakondensaten noch besser geeignet sind zur Durchführung von Redoxreaktionen mit Alkoholen in einem lipophilen Reaktionsmedium.

B III 1) Redoxreaktionen von Alkoholat mit quartären 3-Carb-
amoylchinolinium-Salzen

Die in den letzten Kapiteln beschriebenen Versuche zeigten, daß Cyclotetrakondensate und Carboxamid-Einlagerungsprodukte in lipophilem Reaktionsmedium mit Alkoholen eine Redoxreaktion eingehen, wobei das nach vorangegangener Spaltung durch Alkohol entstandene quartäre Chinolinium-Kation zur Dihydroverbindung reduziert wurde. Wasserfreies Zinkchlorid katalysierte den Ablauf der Reaktion, da es durch Acidifizierung des Alkohols eine vollständige Spaltung der lipophilen Einlagerungsverbindungen zu quartärem Chinolinium-Alkoholat ermöglichte. Bei allen in Kapitel B I 4) und B II 2) beschriebenen Redoxreaktionen entstanden als Zwischenprodukte das quartäre Chinolinium-Kation und Alkoholat. Es lag nahe zu überprüfen, ob auch ausgehend von quartären 3-Carbamoyl- und 3-Cyanchinolinium-Salzen 13 oder 42 bei Umsetzung mit Alkoholat eine Redoxreaktion abläuft. Diese Versuche sollten Klarheit schaffen über die Funktion des Zinkchlorids bei der Redoxreaktion, die von den lipophilen NAD-Modellen ausgeht: Beruht diese nur auf einer zur Spaltung der lipophilen Additionsprodukte notwendigen Acidifizierung des Alkohols oder wird auch die Hydridübertragung vom Alkoholat zum Chinolinium-Kation durch Bildung von Zinkalkoholat beschleunigt?

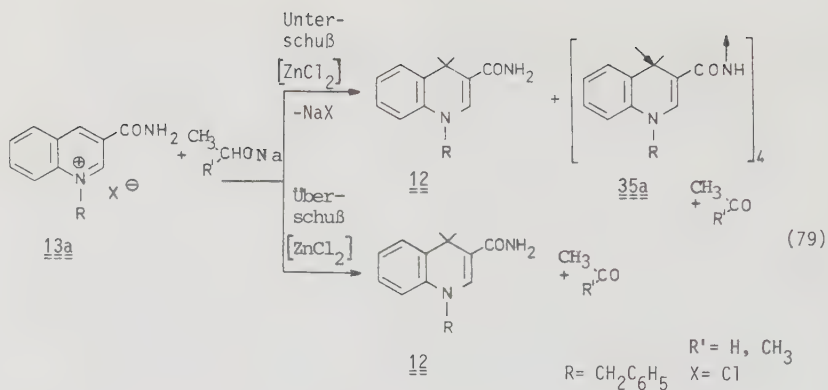
Es wurde nun eine ethanolische Lösung von Natriumethanolat bei Raumtemperatur mit der äquimolaren Menge 1-Benzyl-3-carbamoylchinoliniumchlorid (13a) versetzt. Nach siebentägigem Erhitzen auf 70°C konnten Spuren des Dihydrochinolins 12 nachgewiesen werden. Hauptprodukt war Cyclotetrakondensat 35a. Dies war ein erster Hinweis, daß eine Redox-Reaktion zwischen quartärem 3-Carbamoylchinolinium-Salz und Alkoholat zwar abließ, aber die Arbeitsweise noch nicht optimal war. Sicher stört die als Konkurrenzreaktion ablaufende Bildung der Cyclotetrakondensate, da Ethylat als starke Base die Carboxamidgruppe deprotoniert und so für die Redox-Reaktion nicht mehr in ausreichender Konzentration zur Verfügung steht. Ein Ober-

schuß an Alkoholat war unerwünscht, da dies zu einer Einlagerung von Alkoholat in den Chinoliniumring führt. Um die Cyclo-tetrakondensation zu unterdrücken, wurde Zinkchlorid zuerst im Unterschuß zugegeben. Bekanntlich entsteht durch Zusatz von Zinkkationen zur Alkoholatlösung Zinkalkoholat, in dem die Basizität des Alkoholats deutlich verringert ist⁶⁹).

Bereits zwei Stunden nach Reaktionsbeginn konnte das 1.4-Di-hydrochinolin 12 dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Nach drei Tagen wurde durch Verstärken des Stickstoffstroms das Lösungsmittel in die Kühlfalle kondensiert und der Rückstand durch Chromatographie am Kieselgel mit Acetonitril/Methanol- (5:1)-Gemisch als Elutionsmittel aufgearbeitet. Es gelang so in 20 proz. Ausbeute Cyclotetrakondensat 35a und das Dihydrochinolin 12 in 10 proz. Ausbeute zu isolieren. Das in dieser Reaktion erhaltene 1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolincarboxamid ist in seinen spektralen Daten und im Mischschmelzpunkt identisch mit authentischem Material. Der in die Kühlfalle kondensierte Acetaldehyd wurde gaschromatographisch und als 2.4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen. Da Acetaldehyd in gleicher Ausbeute wie die Dihydroverbindung entstand, konnte die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß die Dihydroverbindung in einer anderen Redoxreaktion, z.B. durch Disproportionierung, entstanden sein könnte (s. S. 66).

Auch bei Verwendung von Natrium-2-propanolat anstelle von Ethanolat entstand in einer Redoxreaktion mit dem quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13a das Dihydrochinolin 12 und Aceton (siehe Formelbild 79 folgende Seite).

Die Ausbeute an Dihydrochinolin und Carbonylverbindung wurden durch die Menge an zugesetztem Zinkchlorid beeinflusst, wie Tabelle 3 zeigt.



Umsetzung	Ausbeuten %		
	<u>12</u>	Hydrazon	<u>35a</u>
<u>13a</u> mit Ethanolat*	10,2	10,7	19,7
<u>13a</u> mit Isopropanolat*	15,8	15,1	14,8
<u>13a</u> mit Isopropanolat**	26,0	17,6	0

* Es wird eine geringere als die äquimolare Menge ZnCl_2 zugesetzt.
 ** Es wird mehr als die äquimolare Menge ZnCl_2 zugesetzt.

Tab.3 Produktausbeuten bei der Umsetzung des Salzes 13a mit Alkoholat.

Durch Reaktion des Natriumalkoholates mit Zinkchlorid sinkt die Basizität des Alkoholates⁶⁹⁾, so daß die Carboxamidgruppe im quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salz nicht mehr deprotoniert wird. Als Folge ist die Bildung der Cyclotetrakondensate gestört und die Redoxreaktion begünstigt.

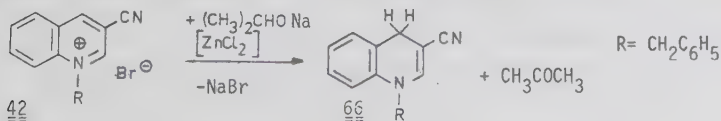
Dieser Versuch zeigte, daß die Unterdrückung der Cyclotetrakondensat-Bildung eine Voraussetzung für den Ablauf der Redoxreaktion ist.

B III 2) Redoxreaktion von Alkoholat mit quartären 3-Cyan- chinolinium-Salzen

Der Ersatz der Carboxamidgruppe durch eine Nitrilgruppe am Chinolinium-Kation verhindert bei Umsetzung mit Alkoholat eine Selbstkondensation zu Cyclotetrakondensat. Die Umsetzung des quartären 3-Cyanchinolinium-Salzes 42 mit Alkoholat sollte daher Aufschluß darüber bringen, ob die Anwesenheit von Zinkchlorid auch eine katalytische Wirkung auf die Hydridübertragung ausübt.

Zink-Kationen katalysieren auch die Hydridübertragung bei der Reduktion von Carbonylgruppen mittels Dihydropyridinen¹⁴⁾. Sie könnten daher bei der Rückreaktion ebenfalls katalytisch wirksam sein.

Zur Umsetzung des quartären 3-Cyanchinolinium-Salzes 42 mit Alkoholat wurde als Alkoholkomponente 2-Propanol verwendet, da dieser, wie frühere Versuche zeigten, leichter oxidierbar war. Zunächst wurde Natrium-2-propanolat ohne Zinkchlorid-Zusatz mit 42 bei 70°C in der bereits beschriebenen Reaktionsapparatur mit angeschlossener Kühlfalle unter Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Die Beobachtung des Reaktionsablaufes erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Zwanzig Stunden nach Reaktionsbeginn zeigte das Dünnschichtchromatogramm keine Spuren des entsprechenden Dihydrochinolins 66. Führt man dagegen die Reaktion unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen zusammen mit der äquimolaren Menge an wasserfreiem Zinkchlorid aus, so zeigte das Dünnschichtchromatogramm bereits 10 Minuten nach Reaktionsbeginn das Reduktionsprodukt 66. Brach man nach vier Tagen die Reaktion ab und arbeitete durch Chromatographie auf, so konnte die Dihydroverbindung 66 in bis zu 20 proz. Ausbeute gewonnen werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen vom Vergleichsmaterial überein.



Der Nachweis von Aceton im Kondensat erfolgte durch Umsetzung

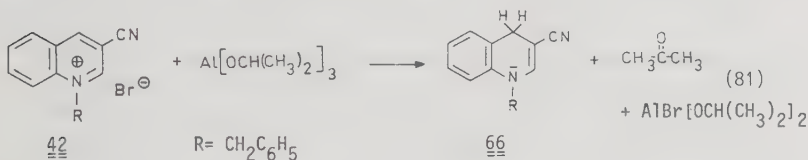
mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin als Aceton-[2.4-dinitrophenylhydrazon]. Die Ausbeute an Hydrazon entsprach der der Dihydroverbindung 66, und schloß somit ein Entstehen der Dihydroverbindung durch eine andere Reaktion als die Redoxreaktion aus (s. S. 66, Gl. 67).

Diese Versuchsergebnisse belegten eindeutig, daß Zinkchlorid den Ablauf der Redoxreaktion zwischen quartärem Chinolinium-Kation und Alkoholat beschleunigte. Dies geschieht offensichtlich durch Bildung von Zinkalkoholat, welches die Hydridübertragung vom Alkoholat zum Chinolinium-Kation katalysiert. Diese Vorstellung entspräche im Prinzip dem Mechanismus der Hydridübertragung bei der OPPENAUER-Oxidation und MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reaktion¹⁰⁵⁻¹⁰⁷). Einen weiteren Beweis für diesen Reaktionsmechanismus sollte die Umsetzung der quartären Chinolinium-Salze 13 und 42 mit Aluminiumtriisopropylat in 2-Propanol liefern können, da dies den Reaktionsbedingungen der OPPENAUER-Oxidation und der MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reaktion entspricht. Die Oxidation erfolgt hierbei durch Hydridübertragung vom Aluminiumalkoholat zum Acceptor. Es ist deshalb denkbar, daß bei Verwendung von Zinkalkoholat die Hydridübertragung im Prinzip nach dem gleichen Mechanismus vor sich geht.

Es wurden deshalb stöchiometrische Mengen von Aluminiumtriisopropylat und quartärem Chinolinium-Salz 13a oder 42 in 2-Propanol umgesetzt, um festzustellen, ob unter diesen Reaktionsbedingungen eine Redoxreaktion zu beobachten ist. Dies geschah, wie bei früheren Redoxversuchen, in der gleichen Reaktionsapparatur und unter den gleichen Reaktionsbedingungen. Setzte man das quartäre 3-Cyanchinolinium-Salz 42 ein, so konnte schon nach einer Stunde Reaktionszeit dünnschichtchromatographisch die Dihydroverbindung 66 nachgewiesen werden.

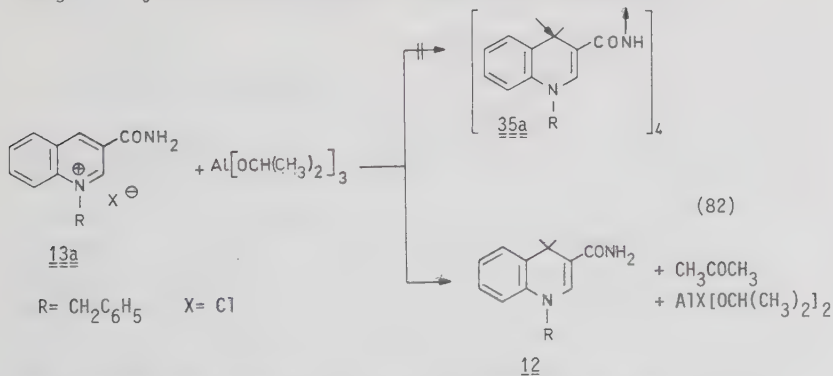
Nach 20 Stunden Reaktionszeit gelang es nach Aufarbeitung durch Säulenchromatographie, 1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolinicarbonitril in 60 proz. Ausbeute zu isolieren und zu identifizieren. Durch Verwendung von Aluminiumtriisopropylat an Stelle von

Natriumisopropylat und Zinkchlorid stieg also die Ausbeute um 40 Prozent an und war auch deutlich besser wie bei der Darstellung der Dihydroverbindung 66 durch Reduktion des quartären 3-Cyanchinolinium-Salzes 42 mit Natriumdithionit, bei der 20 proz. Ausbeute erzielt wurden.



Im Kondensat konnte Aceton als 2.4-Dinitrophenylhydrazon in entsprechender Ausbeute nachgewiesen werden.

Wurde hingegen das quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13a unter den gleichen Reaktionsbedingungen verwendet, so entstand die Dihydroverbindung 12 in 29 proz. Ausbeute. Die Bildung von Cyclotetrakondensaten wurde nicht beobachtet.



Der Nachweis von Aceton als 2.4-Dinitrophenylhydrazon lieferte eine Ausbeute, die der der Dihydroverbindung 12 entsprach.

Alle Redoxreaktionen von Aluminiumtriisopropylat mit quartären Chinolinium-Salzen lieferten in kürzeren Reaktionszeiten bessere Ausbeuten, wie bei Verwendung von Natriumisopropylat

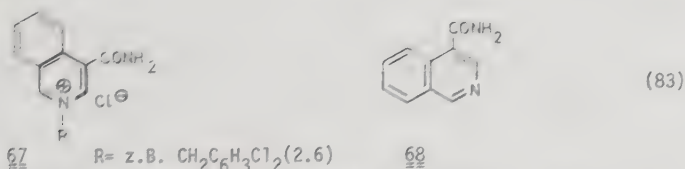
in Gegenwart von Zinkchlorid. Die Vorstellung, daß die Hydrid-Übertragung vom Alkoholat zum quartären Chinolinium-Kation analog dem Mechanismus der OPPENAUER-MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reaktion verläuft, wird durch diese Versuchsergebnisse gestützt.

Zusammenfassend zeigen die eigenen Versuche, daß eine Redoxreaktion zwischen quartären Chinolinium-Salzen und Alkoholaten möglich ist, auch wenn eine Carboxamidgruppe als Substituent im Molekül vorhanden ist. Die Ausbeuten an Dihydroverbindung und Carbonylverbindung entsprechen sich und machen andere Reaktionen als die Redoxreaktion für das Entstehen der Dihydroverbindung unwahrscheinlich.

Auffallend ist, daß bei Reaktion der lipophilen Einlagerungsprodukte mit Alkoholen in lipophilem Reaktionsmedium die Ausbeuten erheblich besser sind, wie bei Umsetzung der entsprechenden quartären Salze mit Natriumalkoholat. Während Letztere nur eine Reaktionsdurchführung in Suspension erlaubte, konnten die lipophilen Cyclotetrakondensate und Carboxamid-Einlagerungsprodukte in Lösung zur Reaktion gebracht werden. Dies ist vermutlich die Ursache für eine erhebliche Steigerung der Ausbeuten an Reduktionsprodukt und Oxidationsprodukt.

B IV) Quartäre 4-Carbamoyl- und 4-Cyan-isoquinolinium-Salze

Quartäre 4-Carbamoylisoquinolinium-Salze 67 sind ebenfalls in einigen Fällen als NAD-Modells-substanzen zur Untersuchung der Redoxreaktion zwischen Alkohol und NAD verwendet worden^{49,50}. Sie entsprechen Nikotinamid-Salzen bei denen die 4.5-Stellung blockiert ist.



Nebenreaktionen, wie sie bei Pyridinium-Salzen auftreten (s. S. 5), sind hier ebenfalls eingeschränkt. Eine Ausdehnung der Untersuchungen auf entsprechende Verbindungen aus quartären 4-Isoquinolincarboxamiden 68 erschien zur Abrundung wünschenswert und wurde parallel zu den bereits beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

B IV 1) Cyclotetrakondensate

Nach erfolgreicher Darstellung von Cyclotetrakondensaten^{17,35,40}, die aus jeweils vier gleichen 1.2- oder 1.4-Dihydrochinolinbausteinen aufgebaut waren, sollte nun das Verhalten von quartären 4-Carbamoylisoquinolinium-Salzen 67 bei Einwirkung von Base untersucht werden. Bekannt ist, daß von den beiden möglichen reaktiven Zentren bei quartären Isoquinolinium-Salzen nur die 1-Stellung ausreichend positiviert für einen nucleophilen Angriff ist⁵². Eine Einlagerung in die 3-Stellung ist erschwert, weil dadurch der aromatische Zustand im Benzolteil des Moleküls aufgehoben würde.

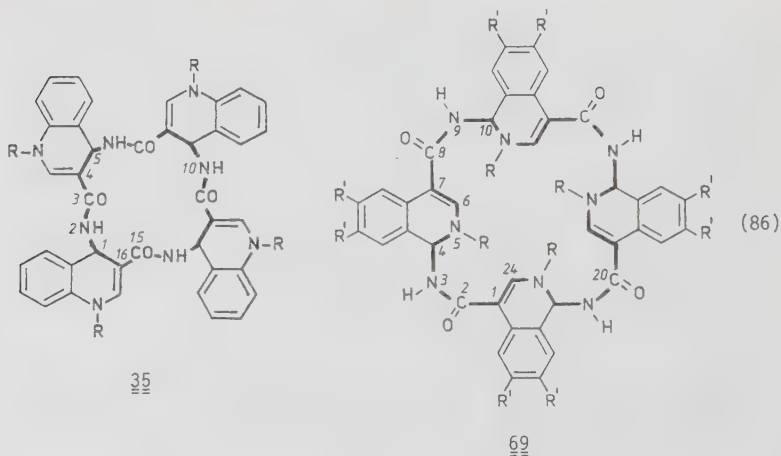


Es wurde daher für den Fall einer Bildung von Cyclotetrakondensaten aus quartären 4-Carbamoylisochinolinium-Salzen erwartet, daß keine Verknüpfungsisomeren entstehen, sondern nur einheitlich aus 1.2-Dihydroisochinolinringen aufgebautes Cyclotetrakondensat. Dieses würde formal Cyclotetrakondensaten der Pyridinreihe entsprechen, die dann einheitlich über die 6-Stellung der Dihydropyridinringe verknüpft sind.



Eine derartige Reaktion war bei Cyclotetrakondensaten aus quartären Nicotinamid-Salzen bisher nicht beobachtet worden.

Außerdem bestand hiermit die Möglichkeit, wie das Kalottenmodell zeigt, ein Molekül mit einem inneren Ring aus 24 Gliedern zu synthetisieren, und damit zum ersten Mal ein größeres Ringsystem wie bei den 16-gliedrigen Cyclotetrakondensaten der Pyridin- und Chinolinreihe.

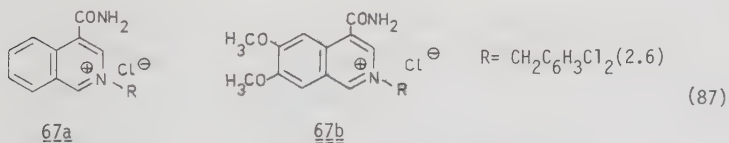


16-gliedriger Innenring

24-gliedriger Innenring

Es wurden quartäre 4-Carbamoylisochinolinium-Salze 67 mit verschiedenen Substituenten dargestellt, um so Cyclotetra-kondensate unterschiedlicher Stabilität und damit auch abgestufter Reaktivität für weitere Reaktionen zu gewinnen. Dies war erwünscht, da die Cyclotetrakondensate, um als lipophile maskierte Cyclimonium-Salze reagieren zu können, in ausreichendem Maße zur Dissoziation gebracht werden mußten.

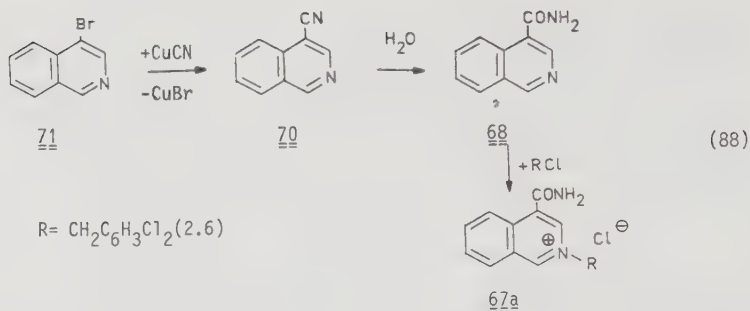
Als Ausgangsverbindungen für diese Untersuchungen wurden 2-(2,6-Dichlorbenzyl)-4-carbamoylisochinoliniumchlorid (67a) und 2-(2,6-Dichlorbenzyl)-6,7-dimethoxy-4-carbamoylisochinoliniumchlorid (67b) ausgewählt.



Die beiden Methoxygruppen am Isochinolinring ließen durch ihren Elektronenschub eine verminderte Positivierung in 1-Stellung und somit instabilere Produkte erwarten⁸³⁾. Verbindung 67a war als Bromid beschrieben^{49,50)}, 67b dagegen nicht.

Die beschriebene Darstellungsmethode für 67a ist sehr umständlich und die Ausbeuten sind mäßig. Schwierigkeiten bereitet die Umsetzung von 4-Isochinolincarboxitril (70)⁸⁰⁾ zum 4-Isochinolincarboxamid (68)⁸¹⁾. Das 4-Isochinolincarboxitril wurde alkalisch zum 4-Isochinolincarbon säuresalz verseift und die entsprechende Carbonsäure dann über das Säurechlorid mit Ammoniak zum Amid 68 umgesetzt. Eine weitere Methode, die allerdings nur in schlechter Ausbeute durchführbar war, beschrieb die Verseifung des Carbonitrils (70) in einem Gemisch aus Aceton-Ammoniak-Wasserstoffperoxid⁸¹⁾.

Besser ließ sich diese Ausgangsverbindung auf folgendem Wege, ausgehend vom 4-Bromisochinolin (71) darstellen:

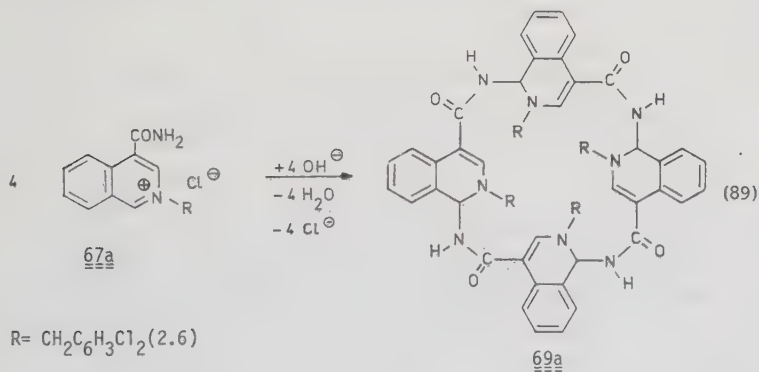


Bei diesem Syntheseweg brachte die Verwendung von basischem Anionenaustauscher für die Verseifung von 4-Isochinolincarboxamidonitril zum 4-Isochinolincarboxamid die Vereinfachung der Synthese, eine von A.GALANT⁴⁷⁾ für die Verseifung von Pyridincarbonitrilen beschriebene Methode: Durch Kochen unter Rückfluß entstand nach Abkühlen der Reaktionslösung in fast quantitativer Ausbeute analysenreines Carboxamid 68. Auch war es vorteilhafter, die Quaternierung mit 2.6-Dichlorbenzylhalogenid nicht, wie beschrieben^{49,50)}, in Dimethylsulfoxid, sondern in Acetonitril durchzuführen. Die Ausbeute an quartärem Salz 67a konnte so um 20 Prozent auf 98 Prozent gesteigert werden.

Die Umsetzung des quartären 4-Carbamoylisochinolinium-Salzes 67a mit Base erfolgte entsprechend den Bedingungen, die sich zur Darstellung von Cyclotetrakondensaten der Chinolin- und Pyridinreihe bewährt hatten: Eine Suspension des quartären Salzes 67a und der halbmolaren Menge von kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid ergab ein Produkt, dessen Dünnschichtchromatogramm den ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Cyclotetrakondensates lieferte. Eine Reinigung durch Umfällen aus Methylendichlorid/Acetonitril, wie es sich früher bei Cyclotetrakondensaten aus quartären Nicotinamid-Salzen bewährt hatte^{30,31)}, ergab kein sauberes Produkt. Erst die Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid mit Methylendichlorid unter Kühlung auf 0°C und anschließendem Ausfällen des Produktes mit Acetonitril ließ sauberes, farbloses Produkt in

23 proz. Ausbeute auskristallisieren. Reaktionsbedingungen, die sich bei Einsatz von quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen als optimal erwiesen hatten, z.B. Kalium-tert.-butylat in Methyldichlorid bei -40°C oder in Dioxan bei $+95^{\circ}\text{C}$ lieferten das gleiche Produkt, aber in erheblich geringerer Ausbeute.

Die Werte der Elementaranalyse und der dampfdruckosmometrisch ermittelten Molmasse bestätigten die Konstitution eines Cyclo-tetrakondensates.

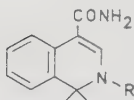


Alle bisher beschriebenen Cyclo-tetrakondensate waren durch vier, die maximal mögliche Zahl, intramolekularer Wasserstoffbrücken stabilisiert. Dies ist vermutlich auch der Grund, warum sich nur Cyclo-tetra-kondensate bilden. Das Cyclo-tetrakondensat 69a ist das erste Beispiel, das nicht die maximal mögliche Zahl an intramolekularen Wasserstoffbrücken ausbilden kann. Es waren daher auch Cyclo-tetrakondensate mit einer von vier abweichenden Anzahl an Isochinolinuntereinheiten zu erwarten.

Versuche, Cyclo-tetrakondensate mit von vier abweichender Zahl an Isochinolinuntereinheiten mittels Chromatographie an Sephadex LH 20 mit Methyldichlorid als Elutionsmittel aufzufin-

den, brachten keinen Erfolg. Die aus den Fraktionen gewonnenen Produkte lieferten bei den Molmassenbestimmungen Werte, aus denen zu ersehen ist, daß sich nur Cyclo t e t r a kondensate gebildet hatten.

Aus den UV- und ^1H -NMR-Spektren kann das Vorliegen eines 1.2-Dihydroisochinolin-Systems abgeleitet werden. Das UV-Spektrum zeigt Absorptionsmaxima bei 269 und 322 nm und ist somit vergleichbar mit bekannten Verbindungen, die 1.2-Dihydroisochinolinstruktur besitzen:



$$\lambda_{\text{max}} = 271, 337 \text{ nm bei R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \quad (49, 50)$$

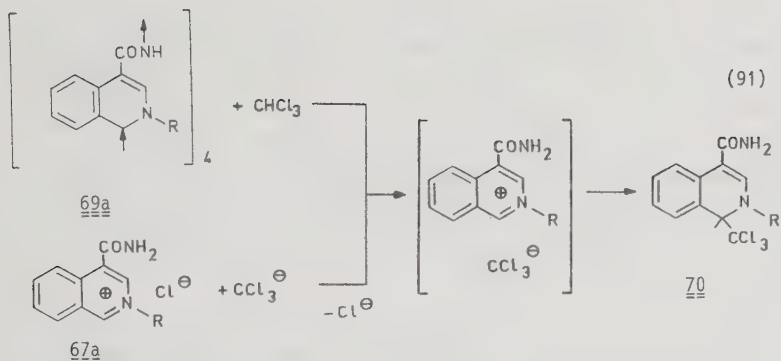
$$\lambda_{\text{max}} = 272, 329 \text{ nm bei R} = \text{H} \quad (90)$$

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt zwei Dubletts: bei $\delta=6,20$ jeweils das 1-H der 1.2-Dihydroisochinolinuntereinheiten, bei $\delta=6,62$ das entsprechende N-H. Die Kopplung zwischen dem jeweiligen N-H und 1-H beweist die Verknüpfung der 1.2-Dihydroisochinolinringe zu den Cyclotetrakondensaten. Die Kopplungskonstante beträgt 10 Hz und entspricht den Werten für die Kopplungskonstanten, wie sie bei den entsprechenden Verbindungen in der Chinolinreihe beobachtet wurden.

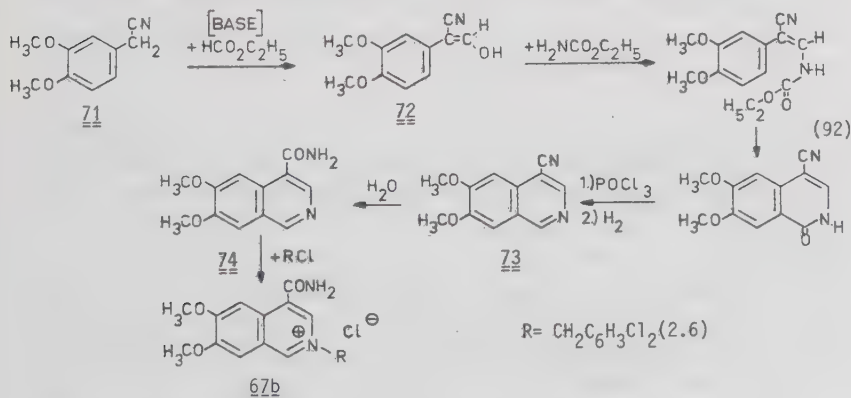
Das Cyclotetrakondensat 69a zeigte bei der Umsetzung mit aciden Verbindungen, wie z.B. Salzsäure oder Chloroform, gleiches Reaktionsverhalten wie die Cyclotetrakondensate aus quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen: Salzsäure spaltete in das quartäre 4-Carbamoylisochinolinium-Salz 67a.

Chloroform reagierte mit 69a zu 2-(2.6-Dichlorbenzyl)-1-trichlormethyl-1.2-dihydro-4-isochinolinicarboxamid (70) (siehe Formelbild 91 folgende Seite).

70 entstand auch durch Umsetzung des quartären 4-Carbamoylisochinolinium-Salzes 67a mit Natriumtrichloracetat.



Um auch in der Reihe der Isochinoline Cyclotetrakondensate mit abgestufter Stabilität darzustellen, wurde ein Methoxygruppen substituiertes Beispiel geplant. Der +I-Effekt von Methoxygruppen am Aromaten sollte das Einlagerungsprodukt destabilisieren⁽⁸³⁾. Als Vorstufe wurde deshalb das 2-(2.6-Dichlorbenzyl)-6.7-dimethoxy-4-carbamoylisoquinoliniumchlorid (67b) dargestellt. Die Synthese von 67b erfolgte, ausgehend vom 3.4-Dimethoxybenzylcyanid (71), über folgende Stufen:



Der Syntheseweg ist bis zur Stufe des 6.7-Dimethoxy-4-isochinolincarbonitrils (73) beschrieben⁽⁸²⁾. Doch erwies sich für die Umsetzung von 3.4-Dimethoxybenzylcyanid (71) mit

Ameisensäureäthylester zum entsprechenden Enol 72 die Verwendung von Kalium-tert.-butylat, und nicht wie beschrieben Kaliummethylat, als vorteilhafter, da eine um 11 proz. bessere Ausbeute erzielt werden konnte. Die Verseifung des Nitrils 73 zum Carboxamid 74 gelang nach bewährter Methode⁴⁷⁾ mit basischem Anionenaustauscher in Wasser in fast quantitativer Ausbeute. Das Produkt kristallisiert aus Wasser in farblosen Nadeln. Die Werte der Elementaranalyse bestätigen die Konstitution von 74.

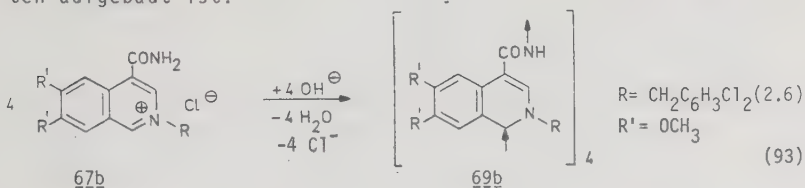
Das IR-Spektrum weist bei 1680cm^{-1} die charakteristische Absorption der Carboxamidgruppe auf. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt für die Protonen der beiden Methoxygruppen Signale unterschiedlicher chemischer Verschiebung bei $\delta = 3,90$ und $\delta = 3,93$.

Die Quaternierung von 74 mit 2.6-Dichlorbenzylchlorid wurde in Acetonitril bei 80°C durchgeführt und lieferte in 94 proz. Ausbeute das entsprechende quartäre Salz 67b. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Acetonitril. Das Salz 67b ist sehr hygroskopisch. Die Konstitution wurde durch Elementaranalyse und IR- bzw. ^1H -NMR-Spektren gesichert. Die Signale der Carboxamid-Protonen waren im ^1H -NMR-Spektrum nach D_2O -Austausch eindeutig zuzuordnen.

Zur Darstellung des Cyclotetrakondensates wurde die bewährte Bariumhydroxid-Methode verwendet: Eine Suspension von 67b und die halbmolare Menge von kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid wurden bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt und anschließend mittels Säulenchromatographie aufgearbeitet. Allerdings trat bei Verwendung von Kieselgel oder basischem Aluminiumoxid als Adsorbens vollständige Zersetzung auf. Erst Cellulose und Methylendichlorid als Elutionsmittel lieferte in 20 proz. Ausbeute reines Produkt.

Die Bestimmung der Molmasse und die Werte der Elementaranalyse bestätigten das Vorliegen eines Cyclotetrakondensates. Auch die Gelchromatographie an Sephadex LH 20 und die anschließende

Molmassenbestimmung der einzelnen Fraktionen ergab, daß das Molekül nur aus vier 1.2-Dihydroisochinolinuntereinheiten aufgebaut ist.



Das UV-Spektrum beweist die 1.2-Dihydroisochinolinstruktur. Im ^1H -NMR-Spektrum ist die für den Nachweis der Ringverknüpfung wichtige Kopplung zwischen jeweils 1-H der 1.2-Dihydroisochinolinuntereinheiten und CONH erkennbar und die Kopplungskonstante ist gleich groß, wie die zwischen den entsprechenden Protonen beim Cyclotetrakondensat 69a.

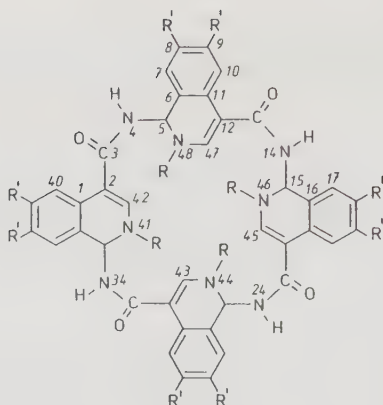
Cyclotetrakondensat 69b ist deutlich instabiler wie Cyclotetrakondensat 69a: So tritt z.B. bei der Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid bei 69a kaum Zersetzung auf, bei 69b dagegen vollständige. Ebenso ist die thermische Stabilität erheblich geringer. Sicher ist die induktive Wirkung der Methoxygruppen, die die Positivierung in 1-Stellung mindert, für diese geringere Stabilität verantwortlich.

Für die beiden neuen Cyclotetrakondensate 69a und 69b wird folgender Nomenklaturvorschlag nach den IUPAC-Regeln gemacht (siehe Formelbild 94 folgende Seite):

Cyclotetrakondensat 69a:

41.44.46.48-Tetrakis (2.6-dichlorbenzyl)-4.14.24.34.41.44.46.48-octaazanonacyclo-[34.4.2^{2,35}.2^{5,12}.2^{15,22}.2^{25,32}.0.0^{6,11}.0^{16,21}.0^{26,31}]-octatetraconta-2(42).6.8.10.12(47).16.18.20.22(45).26.28.30.32(43).36.38.40-hexadecaen-3.13.23.33-tetraon.

Cyclotetrakondensat 69b weist in 8.9.18.19.28.29.38.39-Stellung Substitution durch Methoxygruppen auf.



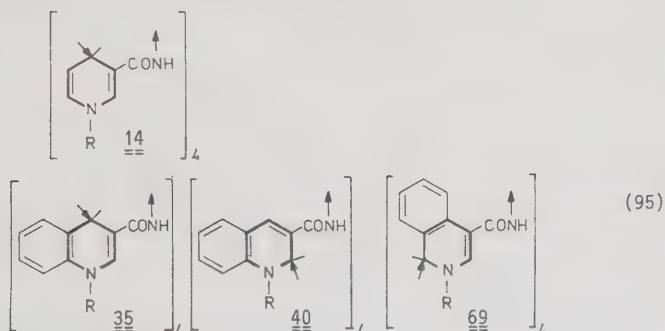
(94)

69

Vergleich der Eigenschaften von Cyclotetrakondensaten

Es war somit gelungen, die Chemie der Cyclotetrakondensate durch eine Reihe neuer Verbindungstypen zu erweitern. Ausgehend von quartären Nikotinamid-Salzen entstanden bei der Umsetzung mit äquimolarer Menge anionischer Base nur einheitlich über die 4-Stellung der 1.4-Dihydropyridinringe verknüpfte Cyclotetrakondensate 14. Verknüpfungsisomere konnten bei diesen nicht beobachtet werden. Erst durch Verwendung von quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzen, die quartären Nikotinamid-Salzen mit blockierter 5.6-Stellung entsprechen, konnten neben den einheitlich in 4-Stellung auch über die 2-Stellung der Dihydrochinolineinheiten verknüpfte Cyclotetrakondensate 35 und 40 gewonnen werden. Auch treten in der Reihe der Chinolin-Cyclotetrakondensate zum ersten Mal innerhalb eines Moleküls sowohl Verknüpfungen über die 2- wie auch über die 4-Stellung der Dihydrochinolinbausteine auf, was zu Verknüpfungsisomeren 17 führt. Aus quartären 4-Carbamoylisoquinolinium-Salzen entstanden Cyclotetrakondensate 69 mit einem neuartigen 24-gliedrigen Innenring.

Cyclotetrakondensate 14 der Nikotinamidreihe können, da sie auf Säurezusatz zu den Nikotinamid-Salzen gespalten werden, als lipophile, maskierte NAD-Modellverbindungen aufgefaßt werden. Betrachtet man die quartären 3-Carbamoylchinolinium- und 4-Carbamoylisochinolinium-Salze als benzokondensierte NAD-Modelle, so entsprechen die aus ihnen dargestellten Cyclotetrakondensate formal den fehlenden Isomeren zu den Cyclotetrakondensaten mit Dihydrornikotinamidbausteinen:

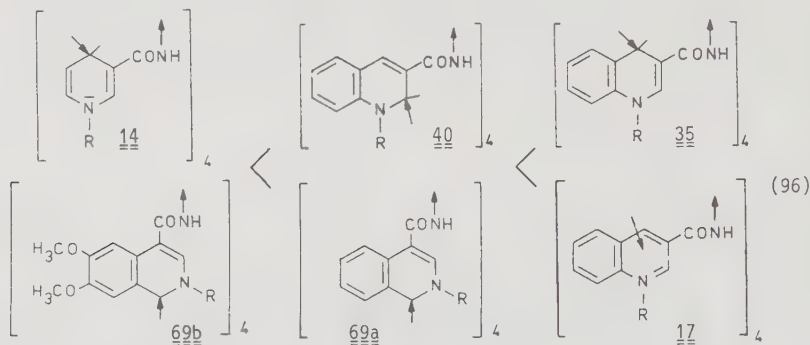


Bei Verbindungstyp 14, 35 und 40 stellt der innere Ring einen 16-gliedrigen Heterocyclus, bei 69 einen 24-gliedrigen dar.

Gemeinsame Eigenschaft aller bisher dargestellten Cyclotetrakondensate ist ihre Spaltung durch Säure zu den quartären Cyclimonium-Salzen. Bei Einsatz von schwach aciden Verbindungen, wie Chloroform oder Alkohol, macht sich die unterschiedliche Stabilität der Cyclotetrakondensate bemerkbar. Die Versuche hierzu sind bereits in Kapitel B I 3) beschrieben.

Diese Stabilitätsunterschiede müssen auch bei der Chromatographie durch geeignete Wahl des Adsorbens berücksichtigt werden: Die einheitlich aus 1,4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Cyclotetrakondensate lassen sich unzersetzt an Kieselgel, einem schwach sauren Adsorbens, reinigen. Die einheitlich über die 2-Position der Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebauten Cyclotetrakondensate, sowie jene aus 4-Isochino-

lincarboxamid-Salz, zersetzen sich und sind nur über desaktiviertes Aluminiumoxid zu trennen. Die instabilsten Cyclotetrakondensate sind jene der Nikotinamidreihe und des Dimethoxyisochinolins, die unzersezt nur an Cellulose zu chromatographieren sind. Eine Reihung nach Stabilität ergibt:

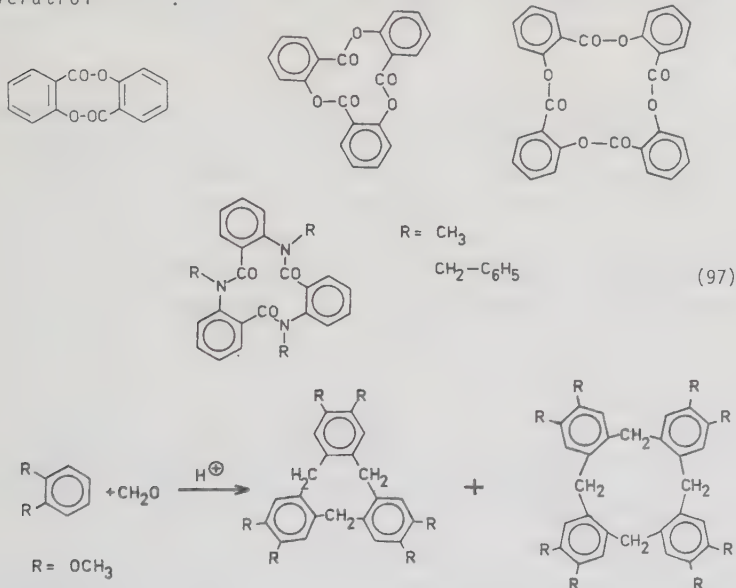


Eine Erklärung für die unterschiedliche Stabilität kann aus folgenden Beobachtungen abgeleitet werden:

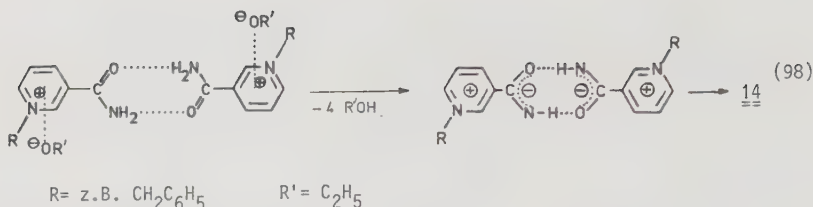
- 1.) Einlagerungsprodukte aus Chinolinium-Salzen sind stabiler als solche aus Nikotinamid-Salzen⁵³⁾.
- 2.) Einlagerungsprodukte mit 1.4-Dihydrochinolinstruktur sind stabiler als solche mit 1.2-Dihydrochinolinstruktur (s. S. 60 , eigene Versuche).
- 3.) Elektronenschiebende Gruppen, wie Methoxygruppen, destabilisieren Einlagerungsprodukte⁸³⁾.
- 4.) Intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisieren die Cyclotetrakondensate zusätzlich³³⁾.

In Punkt 4. war lange Zeit auch der einzige Grund für das ausschließliche Entstehen von Cyclo t e t r a kondensaten gesehen worden: Denn nur in diesen bildet sich, wie an Kalottenmodellen gezeigt werden kann, die maximal mögliche Zahl von Wasserstoffbrücken aus. Dies war der Unterschied zu vielen anderen Reaktionen, in denen bei Ausbildung eines Ringes immer

Kondensate mit verschiedener Untereinheitenzahl nebeneinander entstanden, z.B. abgeleitet von der Salicylsäure⁸⁴⁻⁸⁸), Anthranilsäure⁹²⁻⁹⁵) oder in der Reaktion Formaldehyd und Veratrol⁸⁹⁻⁹¹).



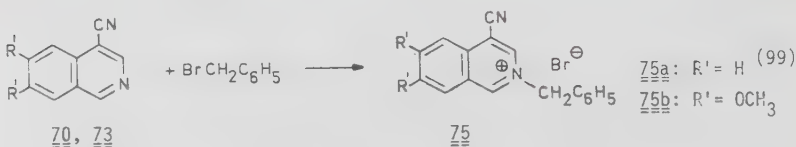
Später wurde eine Vororientierung bei der Cyclotetrakondensat-Synthese als wesentliche Ursache für das Zusammenlagern von vier Carbamoyl-Cyclimonium-Salzen erkannt⁵⁹): Nach der Bildung eines im lipophilen Lösungsmittel löslichen Phasentransfer-Komplexes aus Nikotinamid-Salz und anionischer Base assoziieren zwei derartige Komplexe über die Carboxamidgruppen. Löst dann die komplexgebundene Base ein Proton an der Carboxamidgruppe ab, so ist die Koordinationsstelle am Pyridiniumring frei und die verbleibenden assoziierten Betain-Dimere reagieren paarweise zu den Cyclotetrakondensaten.



Alle Befunde sprechen dafür, daß die Bildung der Cyclotetra-kondensate aus quartären 3-Carbamoylchinolinium- bzw. 4-Carb-amoylisochinolinium-Salzen nach dem gleichen Mechanismus ab-läuft, da es sich um ähnliche Ausgangsverbindungen und Syn-thesebedingungen handelt wie bei der Darstellung der Cyclo-tetrakondensate aus quartären Nikotinamidsalzen.

B IV 2) Carboxamid-Einlagerungsprodukte

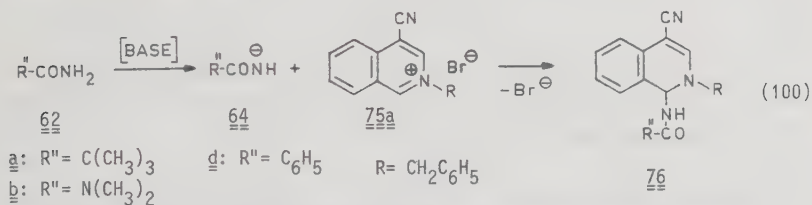
Das zur Quaternierung von 3-Cyanchinolin erfolgreich verwen-dete Benzylbromid wurde auch zur Darstellung der quartären Salze des 4-Cyanisochinolins⁸⁰⁾ (70) und des 4-Cyan-6.7-di-methoxyisochinolins⁸²⁾ (73) eingesetzt. Nach jeweils 24-stün-digem Erhitzen auf 80°C ohne Lösungsmittel entstanden die quar-tären Salze 2-Benzyl-4-cyanisochinoliniumbromid (75a) und 2-Benzyl-6.7-dimethoxy-4-cyanisochinoliniumbromid (75b) in bis zu 96 Proz. Ausbeute.



Beide Salze wurden erstmalig dargestellt. Die Reinigung ge-lang durch Umkristallisieren, die ausfallenden farblosen Kri-stalle sind sehr hygroskopisch. ¹H-NMR- und IR-Spektren sowie die Werte der Elementaranalyse bestätigen die Konstitution dieser neuen Verbindungen.

Die Umsetzung der Carboxamide 62 mit den quartären 4-Cyaniso-chinolinium-Salzen 75 erfolgte unter den gleichen Reaktions-

bedingungen, wie bei den 3-Cyanchinolinium-Salzen beschrieben: Die Carboxamide 62 werden in absolutem Methylendichlorid mit Kalium-tert.-butylat zu den Anionen 64 deprotoniert, die dann nach Zugabe des quartären Salzes 75a zu den Einlagerungsprodukten 76 reagieren.



Eine Einlagerung in die 3-Stellung des Isochinolinium-Ringes wurde nicht beobachtet. Diese wäre nur unter Aufhebung der Aromatizität des Benzolteils im Heterocyclus möglich, eine energetisch ungünstige Reaktion.

Die Isolierung und Reinigung der Produkte gelang durch Säulenchromatographie, wobei die Additionsprodukte je nach eingesetztem Carboxamid in 12 bis 30 proz. Ausbeute anfielen.

Die Konstitution dieser neuen Verbindungen wurde durch Elementaranalyse, UV-, IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren gesichert. Die UV-Spektren zeigen 1.2-Dihydroisochinolinstruktur. Die IR-Spektren entsprechen ebenfalls den Erwartungen, da die Banden für die Nitrilgruppe bei $2220 - 2300 \text{ cm}^{-1}$ und die Carboxamidgruppe bei ca. 1670 cm^{-1} vorhanden sind. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt die Kopplung zwischen 1-H und dem Proton der Carboxamidgruppe erkennen. Die Kopplungskonstanten sind vergleichbar mit denen, die aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Carboxamid-Einlagerungsprodukten der Chinolinreihe ermittelt wurden.

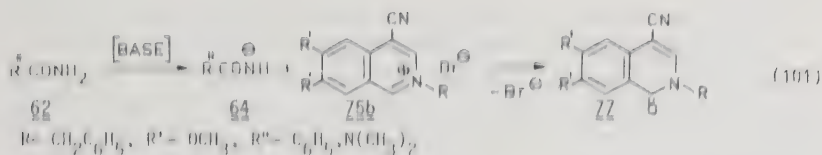
Das Proton der Carboxamidgruppe ist mit D_2O austauschbar, so daß sein Signal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eindeutig zuzuordnen ist. Die Massenspektren zeigen neben der Masse des Moleküls die Massen folgender Fragmentionen: Deprotoniertes Carboxamid

und Kation von 2-Benzyl-4-cyanisochinolinium, sowie Benzylkation und Acylamino-4-isochinolincarbonitril. (76a, b, d) weisen einheitliches Fragmentierungsmuster auf (s. S.76).

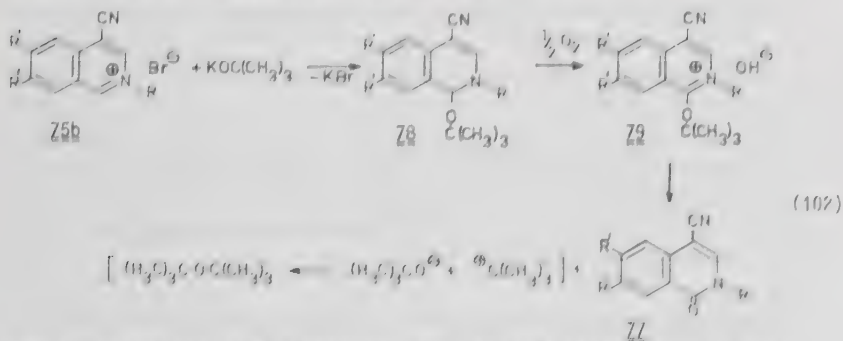
Alle Additionsprodukte (76) sind gut in organischen Solventien löslich und durch Salzsäure in die Ausgangsverbindungen spaltbar. Ihre thermische Stabilität und ihre Empfindlichkeit gegen saure Adsorbentien ist vergleichbar mit jener der Carboxamid-Einlagerungsprodukte der Chinolinreihe.

Versuche, aus 2-Benzyl-6.7-dimethoxy-4-cyanisochinoliniumbromid (75b) durch Umsetzung mit Carboxamiden 62 unter Einwirkung von Base die Carboxamid-Einlagerungsprodukte darzustellen, schlugen fehl. Bei Einsatz von Benzamid, wie auch von N.N.-Dimethylharnstoff entstand trotz Variation der Reaktionsbedingungen immer nur in bis zu 48 proz. Ausbeute das gleiche Produkt: Im ^1H -NMR-Spektrum ist sofort zu erkennen, daß sich kein Carboxamidanion eingelagert hat, da die erwarteten Signale für den Carboxamidrest fehlen.

Die Signale der Protonen des 6.7-Dimethoxyisochinolins und des Benzylrestes sind dagegen eindeutig zu erkennen. Das IR-Spektrum zeigt, neben der charakteristischen Nitrilbande bei 2230 cm^{-1} , bei 1670 cm^{-1} eine starke Absorptionsbande, die von einer Carbonylgruppe stammen muß. Das UV-Spektrum weist, entgegen dem erwarteten zweibandigen Absorptionsspektrum für die 1.2-Dihydroisochinolinstruktur, vier Absorptionsmaxima bei 230, 254, 308, 318 nm und eine Schulter bei 334 nm auf. Das Massenspektrum zeigt bei $m/e = 320$ die Masse des Moleküllions. Aus den sehr wenigen Fragmenten ist mit $m/e = 91$ das Benzylkation und das nach dieser Abspaltung verbleibende Fragment mit $m/e = 229$ (4-Cyan-6.7-dimethoxyisochinolon) zu erkennen. Zusammen mit den Werten der Elementaranalyse kann somit der Verbindung die Konstitution eines 2-Benzyl-6.7-dimethoxy-1-oxo-4-isochinolin-carbonitrils (77) zugeordnet werden.



Die gleiche Verbindung entsteht auch, wenn das quartäre Salz Z5b nur mit Kalium-tert.-butylat in Methylendichlorid bei Raumtemperatur versetzt wird. Da auch die Verwendung eines Unterschusses an Kalium-tert.-butylat bei der Umsetzung der Carboxamide 62b oder 62d mit Z5b das gleiche Produkt lieferte, wird angenommen, daß aufgrund der beiden Methoxygruppen die Positivierung am C. 1 des 4-Cyanisochinolinium Salzes Z5b für eine Einlagerung des Carboxamidaniums zu gering ist. Als Konkurrenzreaktion fand deshalb eine Einlagerung des tert.-Butanolates, das offensichtlich im Gleichgewicht neben dem deprotonierten Carboxamid noch vorlag, in den Isochinoliniumring statt. Eine mögliche Erklärung für die Entstehung von 77 ist im folgenden Formelschema wiedergegeben:



Das so gebildete Additionsprodukt Z8 stabilisierte sich, nach Oxidation durch Luftsaauerstoff zum Isochinolinium Salz Z9, durch Dealkylierung des tert.-Butylesters, wobei ein Isochinolon 77 entstand. Die Rekombination des tert.-Butylkations mit einem weiteren Molekul tert.-Butylat fñhrte zur Bildung eines tert.-Butylethers. Ein derartiges Verhalten wurde bei ähnlichen

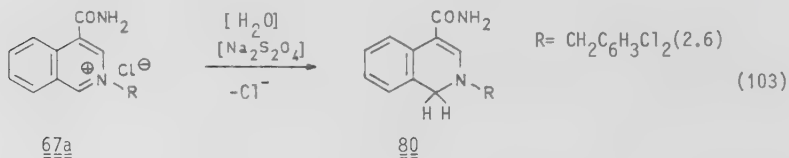
Verbindungen bereits beobachtet⁹⁶⁾. Die Möglichkeit der Oxidation von Dihydrochinolinen zum entsprechenden Kation wurde durch eigene Versuche überprüft und wird in Kapitel V beschrieben. Für diesen angenommenen Reaktionsmechanismus spricht auch die dünnschichtchromatographische Verfolgung des Reaktionsablaufes: Erst nach 2 Stunden Reaktionszeit zeigte das Dünnschichtchromatogramm nennenswerte Mengen an Reaktionsprodukt. Bei einer erfolgreichen Einlagerung der Carboxamide 62 war unmittelbar nach Beginn der Reaktion bereits das Carboxamid-Additionsprodukt auf dem Dünnschichtchromatogramm nachzuweisen.

B IV 3) Redoxreaktionen von Cyclotetrakondensaten und Carboxamid-Einlagerungsprodukten mit Alkoholen

Zwar sind quaternierte 4-Isochinolincarboxamide und die daraus durch Reduktion entstehenden 1.2-Dihydroisochinoline nur schlechte NAD/NADH-Modelle, weil die reduzierte Form einem 1.6-Dihydronikotinamid entspricht. Aber die Stabilität der Cyclotetrakondensate der Isochinolinreihe ist mit denen der Nikotinamidreihe vergleichbar und unter diesem Gesichtspunkt sind sie sogar sehr gute Modelle, um die Bedingungen für die Redoxreaktion zu ermitteln.

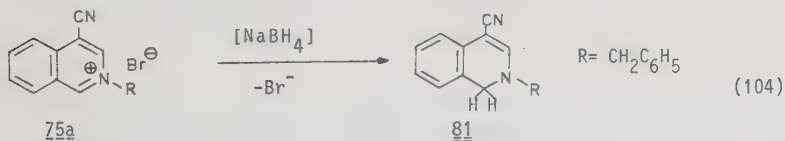
Auch hier erfolgte vor der eigentlichen Versuchsdurchführung die Synthese der erwarteten 1.2-Dihydroisochinoline und ihre Prüfung auf Stabilität und chromatographisches Verhalten, um sie eindeutig identifizieren zu können.

Das 2-(2.6-Dichlorbenzyl)-1.2-dihydro-4-isochinolincarboxamid (80)^{49,50)} wurde durch Umsetzung des quartären Isochinolinium-Salzes 67a^{49,50)} mit Natriumdithionit dargestellt.



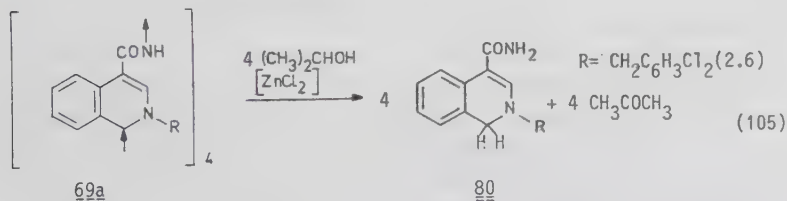
80 war nur in Dimethylformamid gut löslich und ließ sich durch Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel analysenrein gewinnen. Für den schnellen analytischen Nachweis, auch in Gegenwart der Cyclotetrakondensate mit Dihydroisochinolinstruktur war die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Methanol als Laufmittel geeignet.

2-Benzyl-1.2-dihydro-4-isochinolinecarbonitril (81) konnte auf diesem Weg nicht gewonnen werden. Erst die Reduktion von 75a mit Natriumborhydrid, eine Methode, die für ähnliche Verbindungen bereits erfolgreich eingesetzt wurde⁵²⁾, führte schließlich zum Ziel. Die gewünschte Verbindung konnte nach Chromatographie in 79 proz. Ausbeute isoliert werden.



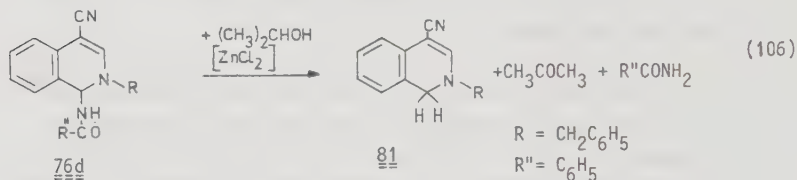
Die Durchführung der Redoxreaktion erfolgte unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei Cyclotetrakondensaten und Carboxamid-Einlagerungsprodukten aus quartären Chinolinium-Salzen.

Cyclotetrakondensat 69a lieferte mit Isopropanol/Zinkchlorid ebenfalls die Redoxprodukte 1.2-Dihydroisochinolin-4-carboxamid (80) und Aceton. Die Dihydroverbindung 80 konnte aus dem nach Überkondensieren des Lösungsmittels in der Kühlfalle verbleibenden Rückstand durch Extraktion mit Dimethylformamid in 21 proz. Ausbeute gewonnen werden.



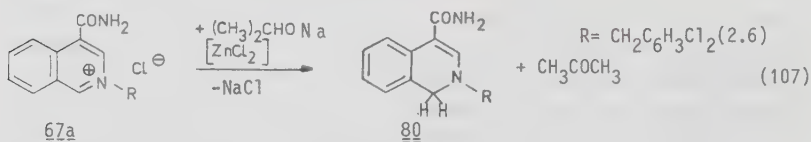
Die 23 proz. Ausbeute an Aceton[2.4-dinitrophenylhydrazon] entsprachen der Ausbeute an Dihydroisochinolin 80.

Carboxamid-Einlagerungsprodukt 76d ergab bei der Reaktion mit 2-Propanol unter den gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls Dihydroisochinolin 81 und Aceton in 52 proz. Ausbeute.



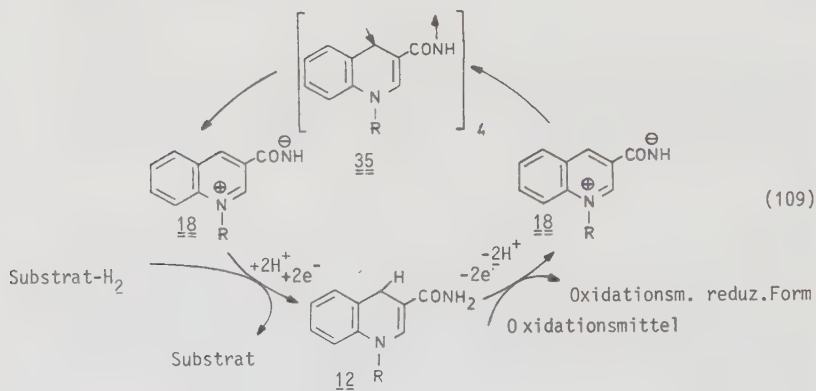
Aceton wurde als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen. Zur Abrundung der im Vorstehenden beschriebenen Versuchsergebnisse wurde auch quartäres 4-Carbamoyl- und quartäres 4-Cyanisochinolinium-Salz 67a und 75a mit Alkoholat umgesetzt.

Die Reaktion von 67a mit Natriumisopropylat und Zinkchlorid ließ, wie die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte, unter den für das entsprechende quartäre Chinolinium-Salz bewährten Bedingungen, Spuren von Dihydroverbindung 80 entstehen. Dies war ein Hinweis, daß auch hier die Redoxreaktion im Prinzip zwar möglich, aber die Reaktionsbedingungen nicht optimal waren.



Die Umsetzung von Aluminiumtriisopropylat mit dem quartären 4-Carbamoylisochinolinium-Salz 67a gelang zunächst nicht zufriedenstellend, da Isopropanol als Lösungsmittel nicht geeignet war und zudem die Isolierung der Dihydroverbindung Schwierigkeiten bereitete. Führte man jedoch die Reaktion in Toluol aus und extrahierte nach Abdampfen des Lösungsmittels den Rückstand mit Dimethylformamid, so konnte die Dihydroverbindung 80 in 6 proz. Ausbeute gewonnen werden. Die geringe Ausbeute wurde auf die schlechte Löslichkeit der Reaktionspartner in Toluol zurückgeführt.

stoff oxidiert und die als Überträger der Elektronen und Protonen dienenden Coenzyme liegen nach Durchfahren eines Cyclus' wieder in der oxidierten Form vor⁹⁷⁾. Der erste Redoxcyclus, jener des Coenzym NAD/NADH, ist Gegenstand dieser Untersuchung. Ausgehend von der Hypothese, daß lipophile Einlagerungsprodukte am Redoxcyclus beteiligt sind, müßte dieser dann folgendermaßen formuliert werden:



Um ein einfaches Modell für die Überprüfung des noch fehlenden Teils innerhalb der in der obigen Abbildung dargestellten Redoxschleife zu haben, wurde 12 direkt mit Sauerstoff oxidiert. Dazu wurde 12 in absolutem Dioxan gelöst und bei 70°C mit Sauerstoff durchspült. Nach 20 Stunden zeigte das Dünnschichtchromatogramm neben der Ausgangsverbindung das quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Kation und das Cyclotetrakondensat. Obwohl die Umsetzung nicht vollständig war, wurde die Reaktion abgebrochen. Die Isolierung des Cyclotetrakondensates erfolgte nach Abdampfen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie und lieferte das Cyclotetrakondensat 35a in 1,6 proz. Ausbeute. Spektroskopische Daten und Mischschmelzpunkt sind in Übereinstimmung mit dem Vergleichsmaterial.

Zur Isolierung der Ausgangsverbindung 12 wurde die Säule mit Methanol eluiert, das Eluat zur Trockene eingedampft und der

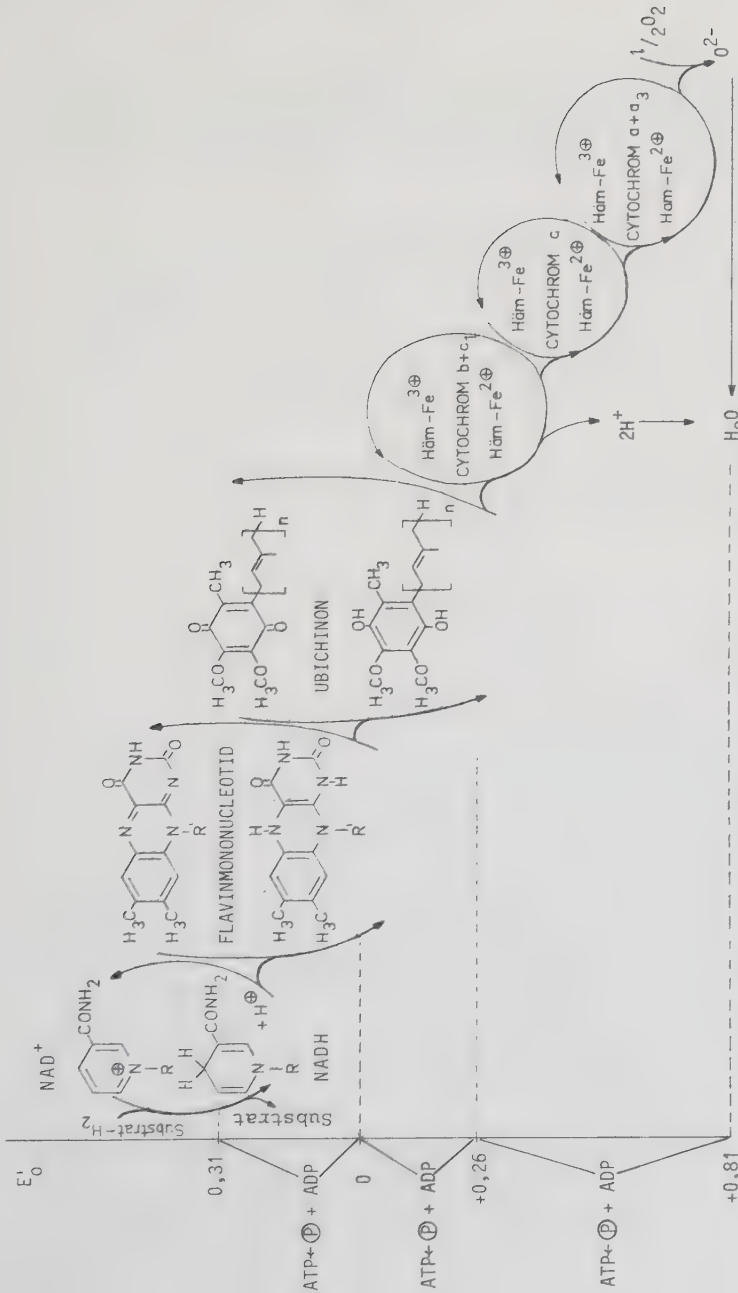
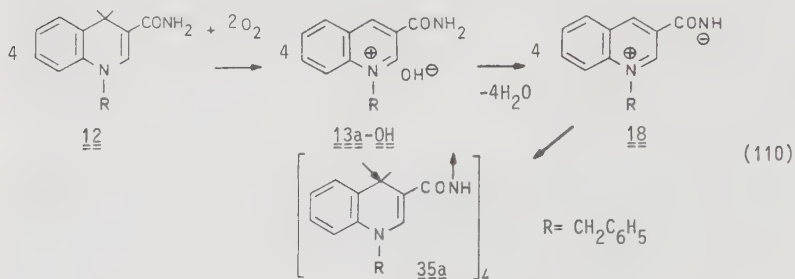


Abb. 11 Schema der Atmungskette für die NAD-H Oxidation. Das Schema soll den Fluß der Elektronen über die verschiedenen Redoxsysteme symbolisieren; die Stöchiometrie ist dabei nicht berücksichtigt.

Rückstand erneut an Kieselgel mit Acetonitril/Methanol-(5:1)-Gemisch chromatographiert. Die Hauptfraktion enthielt 12, das nach Abdampfen des Lösungsmittels in 36 proz. Ausbeute zurückgewonnen werden konnte.

Das quartäre 3-Carbamoylchinolinium-Salz 13a konnte durch Extraktion des Kieselgels aus der Startzone mit verdünnter Salzsäure als Chlorid isoliert werden. Nach Umkristallisieren fiel es in 3 proz. Ausbeute an. Die spektralen Daten und der Mischschmelzpunkt der Ausgangsverbindung 12 und des quartären Chinolinium-Salzes 13a stimmten mit Vergleichsmaterial überein.



Die Identifizierung des quartären 3-Carbamoylchinolinium-Salzes 13a und des Cyclotetrakondensates 35a beweist die Oxidation des Dihydrochinolins 12 und die Zusammenlagerung der entstandenen Betaine 18 zum Cyclotetrakondensat.

Um auszuschließen, daß die Oxidation auf eine andere Art als durch Sauerstoff zustande kam, wurde eine Lösung des 1,4-Dihydrochinolin-3-carboxamids 12 unter den gleichen Bedingungen mit Reinstickstoff, an Stelle von Sauerstoff, durchgespült: Es konnte keine Redoxreaktion beobachtet werden. Nach Aufarbeitung wurde die Ausgangsverbindung 12 in 93 proz. Ausbeute isoliert und identifiziert.

Es war somit gelungen, 1,4-Dihydrochinolin-3-carboxamid mit Sauerstoff zum Cyclotetrakondensat zu oxidieren. Dies bestätigt, daß vom Prinzip her lipophile Einlagerungsprodukte am

Redoxcyclus beteiligt sein können, und es stützt die Vorstellung, wie unter physiologischen Bedingungen eine Reoxidation der Dihydroverbindung zum lipophilen Carboxamid-Einlagerungsprodukt dementsprechend ablaufen könnte.

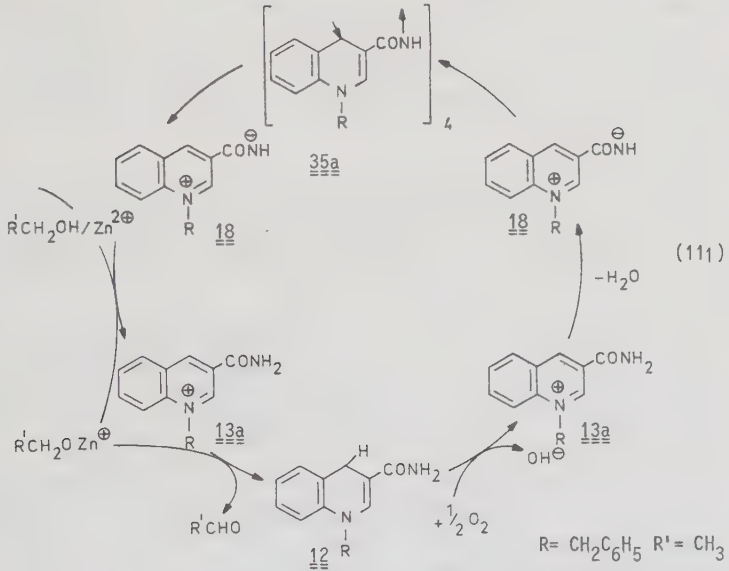
C) AUSBLICK

Seit der Entdeckung des Coenzyms NAD war versucht worden, die Redoxreaktionen, an denen es beteiligt ist, in enzymfreien Modellreaktionen nachzuvollziehen. Hydrierungen mit NAD-Modells-substanzen sind zwar in vielen Beispielen beschrieben⁷¹⁾, aber quartäre Nikotinamid-Salze, als NAD-Modelle, durch Alkohole zu reduzieren, gelang nicht oder nur mit stark veränderten Modellen²⁴⁻²⁷⁾. 1962 wurden die ersten Hinweise publiziert, daß Alkohol-Dehydrogenasen ein lipophiles, und kein, wie bisher immer vorausgesetzt, hydrophiles Reaktionszentrum für diese Reaktion besitzen⁹⁸⁾.

SHIRRA und SUCKLING²⁵⁻²⁷⁾ gelang es dann auch im lipophilen Solvens Tetrahydrofuran Pyridinium-Salze mit Lithium-Salzen von Benzylalkoholen zu reduzieren. Die Grenzen dieses Modells zeigen sich aber bereits bei Einsatz der Nikotinamid-Salze, die zu Cyclotetrakondensaten^{30,31,65)} reagieren, ohne daß Hinweise auf eine Redoxreaktion erhalten werden konnten. Auch bleiben zwei Fragen hierbei unbeantwortet: Wie kann unter physiologischen Bedingungen ein Alkoholat zur Reaktion gelangen? Und: Können auch andere als die leicht oxidierbaren Benzylalkoholate eingesetzt werden?

An dieser Stelle setzten die eigenen Arbeiten an und die im vorstehenden beschriebenen Ergebnisse zeigen eine Möglichkeit, wie die Salzstruktur des NAD^+ zu lipophilen Strukturen für eine Reaktion im Lipophilen maskiert sein könnte. Der erfolgreiche Verlauf der Redoxreaktionen von derartigen Modellen 35, 40, 69, 44, 65, und 76 mit Alkoholen unter Zn^{2+} -Katalyse - wie bei den Dehydrogenasen - lieferte dann eine gute Vorstellung für das enzymatische Reaktionsgeschehen. Da die Reoxidation des 1.4-Dihydrochinolincarboxamids 12 durch Sauerstoff zu Cyclo-tetrakondensat 35 gelang, war auch eine unter physiologischen Bedingungen mögliche Entstehung der Cyclotetrakondensate aufgezeigt.

Formelbild 111 zeigt das vollständige Schema der Alkoholoxidation durch NAD^+ -Modelle unter Einschluß der neuen Arbeits-hypothesen.



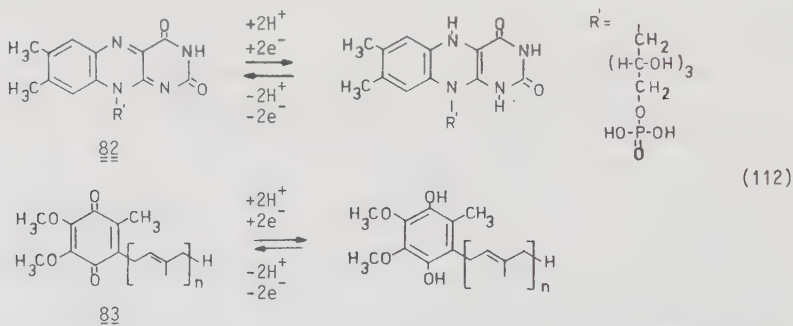
Die Oxidation der alkoholischen Gruppe, letztlich durch Sauerstoff, und die Speicherung der hierbei freiwerdenden Energie als Adenosintriphosphat ATP findet im intracellulären Bereich in den Mitochondrien statt. Diese Oxidationsvorgänge der sogenannten "Atmungskette" gliedern sich in drei Abschnitte, die jeweils mit der ATP-Bildung verknüpft sind (s. S. 111 Abb. 11). Alle beteiligten Enzyme sind in der inneren Mitochondrienmembran als Multienzymkomplexe lokalisiert^{1a,99}).

In der ersten Redoxschleife der Atmungskette (s. S. 111) nimmt das Coenzym NAD^+ am Redoxvorgang teil. NAD^+ übernimmt vom Substrat zwei Elektronen und ein Proton unter zusätzlicher Bildung von HX und transportiert beide Protonen über die Membran, wodurch ein Protonengradient entsteht, der die bei dem Redoxvorgang freiwerdende Energie zunächst speichert. Diese Energie

wird dann zur Bildung von energiereichem Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) und anorganischem Phosphat benutzt¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Der Feinmechanismus des Protonentransportes bleibt hierbei offen, da die Membran erwiesenermaßen für Protonen undurchlässig ist¹⁰¹⁾.

Für die der ersten Redoxschleife nachfolgenden Redoxschleifen ist der Vorgang des Protonentransportes durch die Membran geklärt: Flavinmononucleotid (82) und Ubichinon(83) schleusen die Protonen durch die Membran, indem sie diese Protonen zusammen mit den Elektronen an sich binden¹⁰¹⁾.



Ein "tetrameres NAD⁺" oder ein an eine Carboxamidgruppe gebundenes NAD⁺ könnte diesen Vorstellungen zufolge sich beim Protonen/Elektronentransport ähnlich verhalten wie das Flavinmononucleotid und das Ubichinon: Eine Untereinheit des Cyclotetrakondensates oder Carboxamid-Einlagerungsproduktes übernimmt vom Substrat zwei Protonen und zwei Elektronen und wird zur Dihydroverbindung reduziert. Unter Abgabe von zwei Protonen auf die andere Seite der Membran und von zwei Elektronen auf die zweite Redoxschleife innerhalb der Membran erfolgt Reoxidation zum Ausgangszustand (siehe Formelbild 113 folgende Seite).

Welches der oben beschriebenen Beispiele letztlich die Wirklichkeit an der Dehydrogenase am besten wiedergeben könnte, ist nicht zu

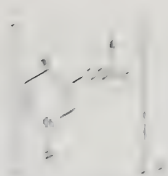


Fig. 10. Carboxamid

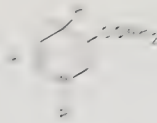
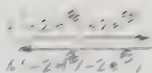
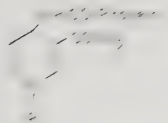
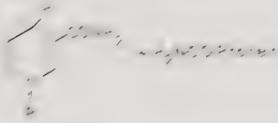
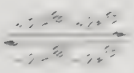


Fig. 11

(113)



Die Carboxylgruppe des Proteins gebildet NAD⁺



NAD⁺

setzen, da Cyclobutranon und Carboxamid-Einlagerungsprodukt diese Funktion ausüben können.

Aus dem ist die der Cyclobutranon und Carboxamid-Einlagerungsprodukt extrahierte Verknüpfungsprinzip und des der Verknüpfungsprinzip in der Reaktionsgeschichte der Atmungskette ein, so lässt sich die Protonen- und Elektronen-Verknüpfung in einfacher und treffender Weise formulieren, wobei das Carboxamid-Einlagerungsprodukt aus NAD⁺ und der Carboxylgruppe eines Proteins vielleicht das geeignetste der vorliegenden Modelle zur Beschreibung des Redoxvorganges darstellt.

Die hier beschriebenen Vorstellungen sind ein Vorschlag, den molekularer Aufbau der Redoxvorgänge in der ersten Redoxkette der Atmungskette unter Einbezug der gesicherten Vorstellungen auf eine neuartige Weise zu beschreiben: Die Membran ist hierbei für Protonen undurchlässig und die Dehydrogenase besitzt in ihrem Zentrum ein lipophiles Reaktionszentrum. Dies geschieht nur aus der Sicht des Chemikers und soll zeigen, dass ein derartiger Mechanismus prinzipiell möglich ist. Die Tatsache, dass hier ein cyclobut-tetrameres NAD oder ein

an eine Protein-Carboxamidgruppe angeheftetes NAD nicht aufgefunden wurde, ist verständlich, denn diese Strukturen können vermutlich nur im intakten Multienzymkomplex vorliegen.

Dies hat es auch sinnvoll gemacht, mit chemischen Modellen die prinzipielle Richtigkeit der Vorstellung zu beweisen, um eine biochemische Suche anzuregen.

D) ZUSAMMENFASSUNG ^{*)}

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob quartäre 3-Carbamoylchinolinium- und quartäre 4-Carbamoylisoquinolinium-Salze 13 und 67 zu lipophilen NAD^+ -Modellen, z.B. 35, zu maskieren und ob ausgehend von diesen, Redoxreaktionen im lipophilen Reaktionsmedium durchzuführen sind.

Wie in der eigenen Diplomarbeit gezeigt werden konnte, sind solche lipophilen Einlagerungsprodukte prinzipiell darstellbar. Es mußten aber zunächst Methoden zur Darstellung von Produkten mit einheitlichem Aufbau, wie in 35 und 40, erarbeitet werden.

Erste Versuche, durch Verwendung von bisher nicht bekannten quartären 3-Carbamoylchinaldinium- und 3-Carbamoyllepidinium-Salzen 18A und 19, in denen die 2- bzw. 4-Stellung des Chinoliniumringes sterisch gehindert ist, einheitlich aus 1.4-Dihydro- und einheitlich aus 1.2-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaute Cyclotetrakondensate zu erhalten, lieferten bei Umsetzung mit Base ausschließlich unter Dealkylierung 3-Chinaldincarboxamid oder die Exomethylenbase 30. Sowohl die beobachtete Dealkylierung durch Hydroxid als auch die isolierte Methylenbase 30 ist neu.

Ausgehend von 3-Carbamoylchinolinium-Salzen 13 gelang es nach zahlreichen Versuchen mit variierten Reaktionsbedingungen durch Umsetzung mit stöchiometrischer Menge an anionischer Base erstmals einheitlich aus 1.2-Dihydro- und einheitlich aus 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten aufgebaute Cyclotetrakondensate 35 und 40 zu gewinnen, deren innerer Ring ein 16-gliedriger Heterocyclus ist. Daneben konnten neue Cyclotetrakondensate aufgefunden werden, die in einem Molekül sowohl 1.2-Dihydro- als auch 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten enthalten. Diese und 35 entstehen auch durch Isomerisierung von 40.

Die Umsetzung von 13 mit Alkoholat lieferte nicht nur Cyclotetrakondensate, sondern auch neuartige Linearkondensate 41,

*) Formeln siehe Klappseite 163

die bis zu neunzehn 1.2- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten enthalten.

Es war somit gelungen, eine Reihe lipophil maskierter NAD^+ -Modelle mit abgestufter Stabilität und Reaktivität zu erhalten.

Quartäre 4-Carbamoylischinolinium-Salze 67, die NAD^+ -Modelle mit blockierter 4.5-Stellung sind, lieferten zum ersten Mal Cyclotetrakondensate 69, deren innerer Ring ein 24-gliedriger Heterocyclus ist. Hier wurden Beispiele mit unterschiedlicher Stabilität und Reaktivität durch Variation der Substituenten synthetisiert.

Um zu zeigen, daß die Einlagerung von Carboxamidgruppen in Chinolinium- und Isochinolinium-Salze unter Einwirkung von Base ein generelles Reaktionsprinzip darstellt, wurden die bisher nicht beschriebenen quartären 3-Cyanchinolinium- und quartären 4-Cyanisochinolinium-Salze 42 und 75 in der üblichen Weise mit verschiedenen Carboxamiden 62 erstmals zu lipophilen Carboxamid-Einlagerungsprodukten (44, 65 und 76) umgesetzt. Hierbei konnten die neuen Einlagerungsprodukte sowohl mit 1.2- als auch mit 1.4-Dihydrochinolinstruktur gewonnen werden.

Alle derartigen Einlagerungsprodukte (35, 40, 69, 41, 44, 65 und 76) liefern bei Umsetzung mit Salzsäure-Gas wieder das quartäre Salz. Es konnte gezeigt werden, daß die Spaltung durch acide Verbindungen ein generelles Prinzip darstellt, wobei auch Alkohole und Chloroform geeignet sind. Letzteres reagiert mit dem Chinoliniumsystem zu neuen Trichlormethyl-dihydrochinolinverbindungen 45, die sich nach Abspaltung eines Chloridions und Wanderung eines Hydridions zu den Dichlormethylchinolinium-Salzen 54 umlagern.

Alle Einlagerungsprodukte, die als lipophile NAD^+ -Modellverbindungen aufgefaßt werden können, lassen sich mit primären und sekundären Alkoholen in Gegenwart von Zinkchlorid im lipophilen

Reaktionsmedium in einer Redoxreaktion zu Dihydroverbindungen (12, 66, 80, 81) und Carbonylverbindungen umsetzen. In allen Fällen wurden die Dihydrochinolin- und Carbonylverbindungen präparativ isoliert und identifiziert. 66 und 81 waren bislang nicht literaturbekannt. Die Umsetzungen verliefen in bis zu 90 proz. Ausbeute. Durch Einsatz von [D₆]-Ethanol wurde der direkte Hydrid-Transfer bewiesen.

Im Verlauf der Redoxreaktion werden, wie präparativ überprüft, zunächst die lipophilen Einlagerungsprodukte durch die acidifizierten Alkohole zu Cylimonium-Zinkalkoholaten gespalten, woran sich die Redoxreaktion anschließt. Diese Vorstellung konnte gesichert werden durch die Umsetzung der quartären Cylimonium-Salze (13, 42, 67, 75) mit Natriumalkoholaten unter Zusatz von Zinkchlorid oder durch Verwendung von Aluminiumtriisopropylat, wobei ebenfalls Dihydrochinolin- und Carbonylverbindung entstanden. Der Reaktionsmechanismus entspricht dem der OPPENAUER-MEERWEIN-PONNDORF-Reaktion.

Um zu überprüfen, ob ein vollständiger Redoxcyclus im lipophilen Reaktionsmedium möglich ist, wurde die Dihydroverbindung 12 mit Sauerstoff umgesetzt. Dabei erfolgte Reoxidation zum Cyclotetrakondensat 35a.

Die biochemische Bedeutung dieser Untersuchungen wird im Kapitel Ausblick vorgestellt.

Herrn Dr.W.-H.Gündel

*sei an dieser Stelle für viele Anregungen, sein ständiges
Interesse und seinen freundlichen Rat aufrichtig gedankt.*

Ebenso danke ich

Frau Prof.Dr.I.Hagedorn

*für hilfsbereite finanzielle Förderung der Arbeit und viele
Anregungen und Diskussionen.*

E) EXPERIMENTELLER TEIL

Vorbemerkungen

Alle Elementaranalysen wurden in der organisch-analytischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg angefertigt. Dort wurden auch die Molekulargewichtsbestimmungen mit einem Dampfdruckkosmosmeter der Fa. KNAUER durchgeführt.

Die Ermittlung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Heiztischmikroskop der Fa. BOCK. Sie sind unkorrigiert.

Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren dienten folgende Geräte: BRUKER-PHYSIK HX 180 R und WM 250 zur Aufnahme von Spektren in der Fourier-Transform-Technik. Für größere Substanzmengen, die eine Aufnahme nach der CW-Methode erlaubten, wurde ein Gerät des Typs EM 390 und A 60 der Fa. VARIAN verwendet. Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan benützt.

Die IR-Spektren wurden auf einem "Infracord 137 (NaCl)" der Fa. PERKIN-ELMER als KBr-Preßling, die UV-Spektren auf einem DMR 21 der Fa. ZEISS aufgenommen.

Die Massenspektren wurden auf einem Massenspektrometer vom Typ VARIAN-MAT SM 1-B, Auflösung $M/\Delta M = 1000$, Einlaßsystem: Schubstange, Ionenquelle EH 1, Ionisierungsenergie 70 eV aufgenommen.

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden entweder mit Kieselgel MN 60 (0,063 - 0,2 mm / 70 - 230 mesh ASTM) der Fa. MACHEREY-NAGEL & CO, basischem Aluminiumoxid (Fa. WOELM) oder mit Cellulose Avicel der Fa. MERCK durchgeführt; für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel GF₂₅₄ nach Stahl (Typ 60) der Fa. MERCK verwendet (Schichtdicke 0,25 mm). Nach Lufttrocknung erfolgte die Aktivierung bei 105°C (30 Minuten). Aluminiumoxid: 40 g Aluminiumoxid (basisch, Typ T, Fa. MERCK) und 50 g Wasser wurden eine Minute durch Schütteln homogenisiert und nach dem Ausstreichen (Schichtdicke 0.25 mm) bei 105°C (30 Minuten) aktiviert. Detektionsmittel: Joddampf; Fluoreszenzindikator F₂₅₄ für die DC (Fa. MERCK); UV-Licht (350 nm).

3-Carbamoyl-1-propylchinaldiniumbromid (18A)

2 g (10,7 mmol) Chinaldin-3-carboxamid (22)^{41,43} werden mit 12 g (97,5 mmol) 1-Brompropan im Bombenrohr (3 x 20 cm) zuerst 10 h auf 150 °C, anschließend 30 h auf 190 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen verrührt man den Kristallbrei mit ca. 20 ml Ether, um unumgesetztes Brompropan zu extrahieren. Der nach Abtrennen der Etherphase verbleibende Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Ethanol rosa Nadeln von 18A.

Ausb. 2,5 g (76 %).- Schmp. 257,1 °C (aus Ethanol).- 60 MHz - ¹H-NMR (D₂O): δ = 1,37 (t, 3H; CH₃), 2,20 (m, 2H; CH₂CH₂CH₃), 3,23 (s, 3H; α-CH₃), 4,98 (t, 2H; CH₂CH₂CH₃), 7,77 - 8,42 (m, 4H; Aromaten-H), 8,93 (s, 1H; 4-H).

C₁₄ H₁₇ Br N₂O (309,2)

Ber.	C 54,38	H 5,54	Br 25,84	N 9,06
Gef.	C 54,04	H 5,59	Br 25,67	N 9,27

Reaktion von 3-Carbamoyl-1-propylchinaldiniumbromid (18A) mit kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid

0,5 g (1,6 mmol) von 18A werden in 100 ml Methylendichlorid suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 0,26 g (0,8 mmol) Ba(OH)₂·8H₂O versetzt. Nach 60 h wird von Ungelöstem abfiltriert und die Methylendichlorid-Lösung bis auf 5 ml im Vakuum eingedampft. Beim Abkühlen auf - 20 °C kristallisiert Chinaldin-3-carboxamid (22) aus, das aus Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 0,26 g (86 %).-Schmp. 195 °C (Wasser).

Lepidin-3-carboxamid (27)

1 g (5,9 mmol) Lepidin-3-carbonitril (29)⁴⁶ (Reaktionsweg führt über bekannte Stufen¹⁰⁸⁻¹¹⁰) und 4 g basischer Anionenaustauscher (Ionenaustauscher III, E.MERCK, Darmstadt, durch 2 min. Rühren mit ca. 10 ml 5 proz. wässriger Natronlauge in die OH⁻-Form überführt und anschließend mit CO₂-freiem Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen⁴⁷) wurden in 150 ml

CO₂-freiem Wasser suspendiert und ca. 1 h unter Rühren und Rückfluß gekocht, bis zum vollständigen Umsatz des Ausgangsproduktes (DC: Kieselgel CH₂Cl₂/CH₃OH (5:1); R_f=0.7). Die noch heiße Suspension wird filtriert und das Filtrat auf die Hälfte eingengt. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt in farblosen Nadeln. Ausb. 0,95 g (86 %).-Schmp. 191,2 °C (Wasser).- 30-MHz-¹H-NMR (D₆-Dimethylsulfoxid): δ = 2,70 (s; 3H, CH₃), 7,29-8,20 (m; 6H, Aromaten-H, NH₂), 8,66 (s; 1H, 2-H).

C₁₁H₁₀N₂O (186,2)

Ber. C 70,95 H 5,41 N 15,05

Gef. C 70,79 H 5,68 N 15,24

1-Benzyl-3-carbamoyllepidiniumchlorid (19)

3,5 g (18,8 mmol) Lepidin-3-carboxamid (27) und 7 g (55,3 mmol) Benzylchlorid werden 2 d unter Feuchtigkeitsausschluß in 60 ml absolutem Acetonitril unter Rückfluß gekocht und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert. 19 ist hygroskopisch. Ausb. 5 g (84,7 %).- Schmp. 190 °C (Acetonitril).-

60-MHz-¹H-NMR (D₂O): δ = 3,08 (s; 3H, CH₃), 6,18 (s; 2H, N-CH₂), 7,22 (s; 5H, Phenyl-H), 7,70-8,36 (m; 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 9,31 (s; 1H, 2-H).

C₁₈H₁₇ClN₂O · 1 H₂O (330,78)

Ber. C 65,35 H 5,79 Cl (ionogen) 10,71 N 8,47

Gef. C 65,69 H 6,51 Cl (ionogen) 11,12 N 8,66

Reaktion von 1-Benzyl-3-carbamoyllepidiniumchlorid (19) mit kristallwasserhaltigem Bariumhydroxid zu 1-Benzyl-4-methyleno-1.4-dihydro-3-chinolin-carboxamid (30)

2 g (6,4 mmol) 1-Benzyl-3-carbamoyllepidiniumchlorid (19) werden in 200 ml Methylendichlorid suspendiert und bei 24 °C mit 1 g (3,2 mmol) Ba(OH)₂·8 H₂O versetzt. Man läßt unter Stickstoff-Schutzgas 30 h rühren, wobei eine

Lösung entsteht. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum auf die Hälfte des Volumens kristallisiert bereits das Produkt. Dieses wird abgesaugt und getrocknet. 30 ist hygroskopisch.

Ausb. 0,7 g (39,5 %).-Schmp. 160 °C (Zers.) (Methylenchlorid).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 234(3,7), 357 nm (3,9).- 180 MHz - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,91 (s; 2H, N-CH₂), 4,92 und 5,11 (jeweils d, J = 6 Hz; 2H, 4-H₂), 5,83 (s; 2H, NH₂), 6,73 - 7,67 (m; 10 H, 2-H, Aromaten-H).

C₁₈H₁₆N₂O · 0,5 H₂O (285,32)

Ber. C 75,76 H 6,00 N 9,81

Gef. C 75,97 H 5,91 N 9,82

Reaktion von 1-Benzyl-4-methyleno-1.4-dihydro-3-chinolin-carboxamid (30) mit Salzsäuregas zu 1-Benzyl-3-carbamoyllepudiniumchlorid (19)

In eine Lösung von 0,1 g (0,36 mmol) 30 in 2 ml Methanol wird für ca. 0,5 min. Salzsäure-Gas eingeleitet und die Lösung anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Beim Umkristallisieren des Rückstandes aus Acetonitril entsteht das quartäre Salz 19.

Ausb. 0,9 g (80 %).-Schmp. 190 °C (Acetonitril).

Cyclotetrakondensate 35 - Allgemeine Vorschrift:

Eine Suspension von 13^{41,48-50} in absol. Dioxan wird 20 h auf 95 °C erwärmt; nach Erreichen dieser Temperatur erfolgt Zugabe der äquimolaren Menge Kalium-tert.-butylat (Gelbfärbung). Nach 20 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Falle von 35a und 35b über Kieselgel (Säule 25 x 3 cm) mit Methylenchlorid/Acetonitril (5:1), im Falle von 35c über Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III - IV) Säule 25 x 3 cm) mit Methylenchlorid chromatographiert. Der Rückstand der entsprechenden Eluate läßt sich aus Methylenchlorid mit Acetonitril umfällen.

6,18,30,42-Tetrabenzyl-2,6,14,18,26,30,38,42-octaazanacyclo[38.8.0.0^{4,13}.
0^{7,12}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{31,36}.0^{43,48}]octatetraconta-4,7,9,11,16,19,21,-

23,28,31,33,35,40,43,45,47-hexadecaen-3,15,27,39-tetraon (35a): Ausb. 25 %; Schmp. (aus Methylendichlorid/Acetonitril) 235 °C (Zers.). - UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 235 (4.6), 336 s (4.7), 346 nm (4.7). - ¹H-NMR (CDCl₃) 180 MHz: δ = 4.2 und 5.12 (jeweils d, J = 19 Hz; 2 H, N-CH₂), 7.1 (d, J = 10 Hz; 1H, 4-H), 7.05 - 8.1 (m; 9H, Aromaten-H), 8.29 (s; 1H, 2-H), 8.8 (d, J = 10 Hz; 1H, NH).

C₆₈H₅₆N₈O₄ (1049.2)

Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68

Gef. C 77,68 H 5.33 N 10.30

Molmasse 1019 (dampfdruckosmometr. in CHCl₃)

6,18,30,42-Tetrakis(2,6-dichlorbenzyl)-2,6,14,18,26,30,38,42-octaazanonacyclo[38.8.0.0^{4,13}.0^{7,12}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{31,36}.0^{43,48}]octatetraconta-4,7,9,11,16,19,21,23,28,31,33,35,40,43,45,47-hexadecaen-3,15,27,39-tetraon (35b): Ausb. 17 %; Schmp. (aus Methylendichlorid/Acetonitril) 257 °C (Zers.). - UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 231 (4.7), 330 (4.7), 339 nm (4.7). - ¹H-NMR (CDCl₃) 180 MHz: δ = 5.0 und 5.25 (jeweils d, J = 15 Hz; 2H, N-CH₂), 6.45 (d, J = 9 Hz; 1H, 4-H), 6.7 - 7.2 (m, 7H; Aromaten-H), 7.4 (d, J = 9 Hz; 1 H, NH), 7.51 (s; 1H, 2-H).

C₆₈H₄₈Cl₈N₈O₄ (1324.8)

Ber. C 61.65 H 3.65 Cl 21.41 N 8.46

Gef. C 61.38 H 3.55 Cl 21.31 N 8.30

Molmasse 1348 (dampfdruckosmometr. in CHCl₃)

6,18,30,42-Tetrapropyl-2,6,14,18,26,30,38,42-octaazanonacyclo[38.8.0.0^{4,13}.0^{7,12}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{31,36}.0^{43,48}]octatetraconta-4,7,9,11,16,19,21, - 23,28,31,33,35,40,43,45,47-hexadecaen-3,15,27,39-tetraon (35c): Ausb. 22 %; Schmp. (aus Methylendichlorid/Acetonitril) 250 °C (Zers.). - UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 235 (4.5), 336 (4.7), 346 nm (4.7). - ¹H-NMR (CDCl₃) 180 MHz: δ = 1.15 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH₃), 1.95 (m, J = 7.5 Hz; 2H, CH₂ - CH₂ - CH₃), 3.6 und 3.83 (jeweils dt, J = 15 Hz und 7.5 Hz; 2H, N-CH₂), 6.32 (d, J = 9 Hz; 1H, 4-H), 6.8 - 7.25 (m; 4H, Aromaten-H), 7.35 (d, J = 9 Hz; 1H, NH), 7.5 (s; 1H, 2-H).

$C_{52}H_{56}N_8O_4$ (857.0)

Ber. C 72.87 H 6.58 N 13.07

Gef. C 73.09 H 6.47 N 13.02

Molmasse 871 (dampfdruckosmometr. in $CHCl_3$)

Suche nach Cyclokondensaten mit von vier abweichender Untereinheitenzahl.
Gelchromatographie an SEPHADEX LH 20⁵⁷).

25 g SEPHADEX LH 20 (PHARMACIA) läßt man 1 h in 100 ml Methylenchlorid quellen, füllt das gequollene Gel in eine Chromatographiesäule (1,5 x 30 cm) und eluiert 200 mg 35a mit Methylenchlorid: vier Fraktionen, die jeweils bis auf 1 ml im Vakuum eingeengt werden. Das enthaltene Produkt wird mit Acetonitril ausgefällt. Die anschließende dampfdruckosmetrische Molmassenbestimmung ergab für die Produkte, die in den jeweils vier Fraktionen enthalten waren, die gleichen Werte.

[N-D₂]-3-Chinolincarboxamid (37)

3 g (17,4 mmol) 3-Chinolincarboxamid⁶²) (Synthese führt über bekannte Stufen^{111,41}) werden unter Feuchtigkeitsausschluß zweimal jeweils 1 h in 15 ml Deuteriumoxid unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab und trocknet den Rückstand.

Schmp. 198 °C (Deuteriumoxid). - IR: 2300, 2490 cm^{-1}

(N-D). - $R_f=0,6$ (SiO_2/CH_3OH).

[N-D₂]-1-Benzyl-3-carbamoylcholiniumchlorid (38)

Die Quaternierung von [N-D₂]-3-Chinolincarboxamid mit Benzylchlorid erfolgt in absolutem Acetonitril bei 80 °C. (siehe Lit. 41).

Schmp. 216 °C (Acetonitril). IR: 2300, 2490 cm^{-1} (N-D). - $R_f=0,3$ (SiO_2/CH_3OH).

Cyclotetrakondensat 39

[2,14,26,38D₄]-6,18,30,42-Tetrabenzyl-2,6,14,18,26,30,38,42-octaazanona-cyclo-[38.8.0.0^{4,13}.0^{7,12}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{31,36}.0^{43,48}]-octatetraconta-4,7,9,11,16,19,21,23,28,31,33,35,40,43,45,47-hexadecaen-3,15,27,39-tetraon (39).

Die Umsetzung von (38) zum Cyclotetrakondensat (39) erfolgt wie bei (35). Ausb. 19 %.-Schmp. 235 °C (aus CH₂Cl₂/CH₃CN). - 90 MHz-¹H-NMR-Spektrum zeigt für N-H eine um 70 Prozent verminderte Integration (s. ¹H-NMR-Spektrum von 35a).

Cyclotetrakondensate 40 - Allgemeine Vorschrift:

Alle Arbeiten bei der Darstellung von 40 sollten unter weitgehendem Ausschluß von Licht durchgeführt werden, da 40 besonders in Lösung sehr lichtempfindlich ist. 8,7 mmol des kristallwasserfreien, fein pulverisierten Chinolinium-Salzes (13a⁴⁸), 13b^{49,50}), 13c⁴¹) werden als Chloride bzw. Bromide in 50 ml säurefreiem, absol. CH₂Cl₂ suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf - 45 °C abgekühlt. Dann erst erfolgt Zugabe der äquimolaren Menge an Kalium-tert.-butylat, wobei sich die Lösung grüngelb färbt. Nach 7 - 8 Tagen wird aufgearbeitet, obwohl noch keine vollständige Umsetzung erfolgt ist. In der Kälte wird unter Feuchtigkeitsausschluß vom Niederschlag abgetrennt und die Lösung über eine Säule (d = 3 cm, l = 20 bis 25 cm), gefüllt mit 150 g Al₂O₃ (basisch, Akt.-Stufe IV, standardisiert nach BROCKMANN), unter Kühlung auf - 10 bis - 15 °C chromatographiert. Da die Chromatographie sehr verlustreich ist, sollten diese Bedingungen unbedingt eingehalten werden; bei einer kürzeren Säule erfolgt sonst keine Abtrennung der Nebenprodukte. Eluiert wird mit Methylendichlorid und die erste, leuchtend grüngelbe Fraktion enthält 40. Nach Einengen bis auf 0,5 bis 1 ml kristallisiert nach Filtration analysenreines und in der Struktur einheitliches 40 beim Abkühlen auf - 20 °C. Hinzufügen von absol. Acetonitril vervollständigt die Kristallisation. Das als Lösungsmittel für 40 bei der ¹H-NMR-Messung benutzte CDCl₃ muß über Al₂O₃ (basisch, Aktivitätsstufe I) getrocknet und von Säurespuren befreit werden.

5,17,29,41-Tetrabenzyl-3,5,15,17,27,29,39,41-octaazonanacyclo[38.8.0.0^{4,13}.-0^{6,11}.0^{16,25}.0^{18,23}.0^{28,37}.0^{30,35}.0^{42,47}]octatetraconta-6,8,10,12,18,20,-22,24,30,32,34,36,42,44,46,48-hexadecaen-2,14,26,38-tetraon (40a): Ausb. 8,2 %; (aus Methylendichlorid/Acetonitril) Schmp. 206 °C (Zers.). - UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 245 (4,9), 300 (4,6), 307 (4,6), 407 nm (4,2). - 180-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.55 (s; 2H, NCH₂), 6.42 (d, J = 10 Hz; 1H, 2-H), 6.47 - 7.25 (m; 9H, Aromaten-H), 7.48 (s; 1H, 4-H), 7.58 (d, J = 10 Hz; 1H, NH).

C₆₈H₅₆N₈O₄ (1049.2)

Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68

Gef. C 77.51 H 5.10 N 10.59

Molmasse 1052 (dampfdruckosmometr. in CH₂Cl₂)

5,17,29,41-Tetrakis(2,6-dichlorbenzyl)-3,5,15,17,27,29,39,41-octaazonanacyclo[38.8.0.0^{4,13}.-0^{6,11}.0^{16,25}.0^{18,23}.0^{28,37}.0^{30,35}.0^{42,47}]octatetraconta-6,8,10,12,18,20,22,24,30,32,34,36,42,44,46,48-hexadecaen-2,14,26,38-tetraon (40b): Ausb. 0.6 %; (aus Methylendichlorid/Acetonitril). Schmp. 205 °C (Zers.). Bei der dampfdruckosmetrischen Molmassebestimmung in CH₂Cl₂ lagert sich 40b in ein Cyclotetrakondensat mit 1,2- und 1,4-Dihydrochinolinstruktur um. Molmasse : gef.1328 .- UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 243 (5,0), 298 (4,7), 305 (4,7), 404 nm (4,4).

C₆₈H₄₈Cl₈N₈O₄ (1324.8)

Ber. C 61.65 H 3.65 N 8.46

Gef. C 61.67 H 3.47 N 8.96

5,17,29,41-Tetrapropyl-3,5,15,17,27,29,39,41-octaazonanacyclo[38.8.0.0^{4,13}.-0^{6,11}.0^{16,25}.0^{18,23}.0^{28,37}.0^{30,35}.0^{42,47}]octatetraconta-6,8,10,12,18,20,-22,24,30,32,34,36,42,44,46,48-hexadecaen-2,14,26,38-tetraon (40c): Ausb. 5 %; (aus Methylendichlorid/Acetonitril) Schmp. 198 °C (Zers.). - UV (CH₂-Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 243 (4,9), 299 (4,7), 308 (4,7), 411 nm (4,3). - 90-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH₃), 1.65 (m, J = 7.5 Hz;

2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.3 (m, J = 7.5 Hz; 2H, NCH_2), 6.46 (d, J = 9.3 Hz; 1H, 2-H), 6.6 - 7.4 (m; 4H, Aromaten-H), 7.6 (s; 1H, 4-H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz; 1H, NH).

$\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_4$ (857.0)

Ber. C 72.87 H 6.58 N 13.07

Gef. C 72.79 H 6.50 N 13.06

Molmasse 808 (dampfdruckosmometr. in CH_2Cl_2)

Isomerisierung von 40a zu 17a1:3

100 mg (0,09 mmol) 40a werden in einem Gemisch aus 70 ml Benzol und 20 ml tert.-Butanol gelöst und bei 24 °C unter Lichtschutz gerührt. Nach 11 d saugt man den entstandenen Niederschlag ab und trocknet.

6,18,36,42-Tetrabenzyl-2,6,14,18,26,36,38,42-octaazanocyclo[38.8.0.0^{4,13}.-0^{7,12}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{30,35}.0^{43,48}] octatetraconta-4,7,9,11,16,19,-21,23,28,30,32,34,40,43,45,47-hexadecaen-3,15,27,39-tetraon (17a1:3).

Ausb. 40 mg (40 %). Schmp. 243,9 °C (Benzol/tert.-Butanol).- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} (lg ε) = 242 (4.5), 307 (4.4), 348 (4.5), 391 nm (3.7). - 250 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,02 und 4,03 und 4,67 und 4,72 (jeweils d, J = 17,5 Hz; 4H, 2 x N-CH₂ der 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten), 4.64 (s; 2H, N-CH₂ der 1.2-Dihydrochinolinuntereinheit), 5.05 und 5.30 (jeweils d, J = 17,5 Hz; 2H, N-CH₂ der 1.4-Dihydrochinolinuntereinheit), 6.43 - 8.40 (m; 48 H, N-H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, Phenyl-H von vier Dihydrochinolinuntereinheiten).

$\text{C}_{68}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_4$ (1049,2)

Ber. C 77.84 H 5.38 N 10.68

Gef. C 77.54 H 4.96 N 10.57

Molmasse 1011 (dampfdruckosmometr. in CH_2Cl_2)

Die Isomerisierung von 40a zu 35a erfolgt wie oben beschrieben, jedoch bei 70 °C Reaktionstemperatur und 11 d Reaktionsdauer. Ausb. 83 Prozent.

Zur UV-spektroskopischen Untersuchung des Reaktionsablaufs werden 5,4 mg 40a in einem Gemisch aus 4 ml Benzol und 1 ml tert.-Butanol gelöst und bei 24 °C gerührt. Zur Aufnahme des UV-Spektrums entnimmt man von dieser Lösung 0,1 ml und verdünnt mit Methylendichlorid auf 5 ml.

Cyclotetrakondensat 17b2:2

1,8 g (4,9 mmol) 13b^{49,50} werden in 150 ml Methylendichlorid suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf 3 °C gekühlt. Nach Erreichen dieser Temperatur gibt man 0,77 g (2,4 mmol) Ba(OH)₂·8 H₂O unter Rühren hinzu. Nach 2 d Rühren wird die gelbe Suspension filtriert, das Lösungsmittel bis auf 2 ml im Vakuum abgedampft und die verbleibende Lösung an Kieselgel (Säule 20 x 3 cm) mit Methylendichlorid/Acetonitril (5:1) chromatographiert (R_f=0,9). Der Rückstand des Eluates läßt sich aus Methylendichlorid mit Acetonitril umfällen.

12,18,36,42-Tetrakis (2,6-dichlorbenzyl)-2,12,14,18,26,36,38,42-octaazanonacyclo [38.8.0.0^{4,13}.0^{16,25}.0^{19,24}.0^{28,37}.0^{30,35}.0^{43,48}]octatetracont-4,6,8,10,16,19,21,23,28,30,32,34,40,43,45,47-hexadecaen-3,15,27,38-tetraon (17b2:2).

Ausb. 30 mg (1,9 %)-Schmp. 180°C (aus CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂)
λ_{max} (lg ε) = 242 (5,0), 298 (4,75) S, 305 (4,7), 344 (4,3), 398 nm (4,3).-180 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,42 und 5,08 (jeweils d, J = 15 Hz; 4H, N-CH₂ der zwei 1,2-Dihydrochinolinuntereinheiten), 5,08 und 5,22 (jeweils d, J = 15 Hz; 4H, N-CH₂ der zwei 1,4-Dihydrochinolinuntereinheiten), 6,50 - 7,62 (m; 40 H, 2-H, 4-H, Aromaten-H).

C₆₈H₄₈Cl₈N₈O₄ (1324,78)

Ber.	C 61.65	H 3.65	Cl 21.41	N 8.46
Gef.	C 61.40	H 3.36	Cl 21.10	N 8.47
Molmasse 1296 (dampfdruckosmometr. in CHCl ₃)				

Linearkondensate 41 - Allgemeine Vorschrift:

Alle Arbeiten bei der Darstellung von 41 sollten unter weitgehendem Ausschluß von Licht durchgeführt werden, da 41 besonders in Lösung sehr lichtempfindlich ist. 8,7 mmol des kristallwasserfreien, fein pulverisierten Chinoliniumchlorids (13a, 13b)^{48, 50)} werden in 50 ml säurefreiem, absol. CH_2Cl_2 suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf - 45 °C gekühlt. Dann erst erfolgt Zugabe der äquimolaren Menge an Kalium-tert.-butylat, wobei sich die Lösung grüngelb färbt. Nach 7 - 8 Tagen wird aufgearbeitet, obwohl noch keine vollständige Umsetzung erfolgt ist. In der Kälte wird unter Feuchtigkeitsausschluß vom Niederschlag abgetrennt und die Lösung über eine Säule (d = 3 cm, l = 20 bis 25 cm), gefüllt mit 150 g Al_2O_3 (basisch, Akt.-Stufe IV, standardisiert nach BROCKMANN), unter Kühlung auf - 10 bis - 15 °C chromatographiert. Da die Chromatographie sehr verlustreich ist, sollten diese Bedingungen unbedingt eingehalten werden; bei einer kürzeren Säule erfolgt sonst keine Abtrennung der Nebenprodukte. Eluiert wird mit Methylendichlorid und die erste, leuchtend grün gelbe Fraktion enthält 40. Nachdem das Cyclo-tetrakondensat 40 abgetrennt ist, werden die Linearkondensate mit Acetonitril eluiert ohne weiter zu fraktionieren. Das Eluat dampft man im Vakuum zur Trockene ein.

Gelchromatographie von 41 an SEPHADEX LH 20⁵⁷⁾

25 g SEPHADEX LH 20 (PHARMACIA) läßt man 1 h in 100 ml Methylendichlorid quellen, füllt das gequollene Gel in eine Chromatographiesäule (1,5 x 30 cm) und eluiert 300 mg 41a oder 41b mit Methylendichlorid: vier Fraktionen, die jeweils bis auf 1 ml i.Vac. eingeengt werden. Das enthaltene Produkt wird mit Acetonitril ausgefällt.

Wichtige physikalische Daten siehe Tabelle 2 Seite 42.

N-{Undecakis-[N'-(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-) dihydro -2'-(4'-) chinoly)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (41aI).

Schmp. 211,4 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 232 (5.1), 306 (4.9) S, 330 (5.0), 390 nm (3.9).-

C₂₀₄H₁₆₉Cl N₂₄O₁₂ (3184.1)

Ber. C 76.95 H 5.35 Cl 1.11 N 10.56

Gef. C 77.20 H 5.00 Cl 1.02 N 10.50

Molmasse 3220 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

N-{Heptakis-[N'-(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-) dihydro -2'-(4'-) chinoly)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (41aII)

Schmp. 187,1 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 232 (5.0), 306 (4.9) S, 330 (5.0), 390 nm (3.8).-

C₁₃₆H₁₁₃Cl N₁₆O₈ (2134.8)

Ber. C 76.51 H 5.33 Cl 1.66 N 10.49

Gef. C 76.16 H 5.00 Cl 1.32 N 10.44

Molmasse 2090 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

N-{Heptakis-[N'-(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-) dihydro -2'-(4'-) chinoly)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (41aIII)

Schmp. 208,2 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 232 (5.1), 306 (5.0) S, 330 (5.0), 390 nm (3.9).-

$C_{136}H_{113}Cl N_{16}O_8$ (2134.8)

Ber. C 76.51 H 5.33 Cl 1.66 N 10.49

Gef. C 76.41 H 4.93 Cl 1.54 N 10.21

Molmasse 2014 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

41aII und 41aIII unterscheiden sich in der Zusammensetzung der 1.2- und 1.4-Dihydrochinolinuntereinheiten.

N-{Pentakis-[N'-(3-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-) dihydro -2'-(4'-) chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (41aIV)

Schmp. 179,9 °C (CH_2Cl_2/CH_3CN).- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} (lg ε) = 237 (5.0), 306 (4.8), 333 (4.7), 390 nm (4.1).-

$C_{102}H_{85}Cl N_{12}O_6$ (1610.2)

Ber. C 76.07 H 5.32 N 10.44

Gef. C 76.14 H 5.05 N 10.42

Molmasse 1616 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

N-{Octadecakis-[N'-(3-carbamoyl-1'-(2.6-dichlorbenzyl)-1'.2'-(1'.4'-) dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-(2.6-dichlorbenzyl)-chinoliniumchlorid (41bI)

Schmp. 196,4 °C (CH_2Cl_2/CH_3CN).- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} (lg ε) = 237 (5.5), 294 (5.3) S, 304 (5.4), 327 (5.2), 385 nm (4.9).-

$C_{323}H_{229}Cl_{39}N_{38}O_{19}$ (6328.9)

Ber. C 61.29 H 3.65 Cl 21.84 N 8.41

Gef. C 60.95 H 3.22 Cl 21.56 N 8.38

Molmasse 6220 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

N-{Heptadecakis-[N'-(3-carbamoyl-1'-(2.6-dichlorbenzyl)-1'.2'-(1'.4'-) dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-(2.6-dichlorbenzyl)-chinoliniumchlorid (41bII)

Schmp. 235,2 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lgε) = 237 (5.5),
294 (5.2) S, 304 (5.3), 327 (5.1), 385 nm (4.8).-

C₃₀₆H₂₁₇Cl₃₇N₃₆O₁₈ (5997.7)

Ber. C 61.27 H 3.64 Cl 21.87 N 8.41

Gef. C 60.83 H 3.26 Cl 22.22 N 8.05

Molmasse 6044 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

N-{Hexadecakis-[N-(3'-carbamoyl-1'-(2.6-dichlorbenzyl)-1'.2'-(1'.4'-)
dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-(2.6-dichlorbenzyl)-chinolinium-
chlorid (41bIII)

Schmp. 226.7 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lgε) = 237 (5.5),
294 (5.2) S, 304 (5.2), 327 (5.1), 385 nm (4.7).-

C₂₈₉H₂₀₅Cl₃₅N₃₄O₁₇ (5666.8)

Ber. C 61.25 H 3.64 Cl 21.89 N 8.40

Gef. C 60.56 H 3.33 Cl 21.65 N 8.39

Molmasse 5528 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

N-{Pentadecakis-[N-(3'-carbamoyl-1'-(2.6-dichlorbenzyl)-1'.2'-(1'.4'-)
dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-(2.6-dichlorbenzyl)-chinolinium-
chlorid (41bIV)

Schmp. 209,4 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lgε) = 231 (5.4),
294 (5.1) S, 304 (5.1), 327 (5.1), 385 nm (4.5).-

C₂₇₂H₁₉₃Cl₃₃N₃₂O₁₆ (5335.6)

Ber. C 61.22 H 3.64 Cl 21.93 N 8.40

Gef. C 60.85 H 3.43 Cl 21.63 N 8.10

Molmasse 5380 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

Linearkondensat 43

Darstellung erfolgt wie bei 41. Quartäres Salz 13a⁴⁸⁾ und 42 (s. S. 145) werden im Verhältnis 10:1 eingesetzt.

N-{N'-[(3'-cyan-1'-benzyl-1'.2'(1'.4'-)dihydro-2''-(4''-) chinolyl)-dodekakis-N'(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-)dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (43I)

Schmp. 191,6 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 237 (5.3), 305 (5.1) S, 330 (5.1), 388 nm (4.3).-

C₂₃₈H₁₉₅Cl N₂₈O₁₃ (3690.6)

Ber. C 77.45 H 5.32 Cl 0.96 N 10.63

Gef. C 77.22 H 5.04 Cl 1.18 N 10.40

Molmasse 3790 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

N-{N'-[(3'-cyan-1'-benzyl-1'.2'(1'.4'-)dihydro-2''-(4''-) chinolyl)-nonakis-N'(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-)dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (43III)

Schmp. 216,5 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 237 (5.2), 305 (5.07) S, 330 (5.0), 388 nm (4.3).-

C₁₈₇H₁₅₃Cl N₂₂O₁₀ (2903.7)

Ber. C 77.34 H 5.31 Cl 1.20 N 10.61

Gef. C 77.03 H 5.03 Cl 1.05 N 10.38

Molmasse 2812 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

N-{N'-[(3'-cyan-1'-benzyl-1'.2'(1'.4'-)dihydro-2''-(4''-) chinolyl)-octakis-N'(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-) dihydro -2'-(4'-)chinolyl)]}-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (43IIII)

Schmp. 216,3 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 237 (5.1), 305 (4.9), 330 (4.9), 388 nm (4.1).-

C₁₇₀H₁₃₉Cl N₂₀O₉ (2641.4)

Ber. C 77.29 H 5.30 Cl 1.34 N 10.60

Gef. C 76.72 H 5.00 Cl 1.19 N 10.36

Molmasse 2724 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

N-(N'-[(3'-cyan-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-)dihydro-2'-(4'-)chinolyl)-heptakis-N'-(3'-carbamoyl-1'-benzyl-1'.2'-(1'.4'-)dihydro-2'-(4'-)chinolyl)]-3-carbamoyl-1-benzylchinoliniumchlorid (43IV)

Schmp. 202,4 °C (CH₂Cl₂/CH₃CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 237 (5.2), 305 (5.0), 325 (5.0), 388 nm (4.2).-

C₁₅₃H₁₂₅Cl N₁₈O₈ (2379.1)

Ber. C 77.23 H 5.29 N 10.59

Gef. C 76.53 H 5.02 N 10.32

Molmasse 2332 (dampfdruckosmometr. in Methylendichlorid)

Isomerisierung von Linearkondensat 41aII zu Cyclotetrakondensat 17a1:3

100 mg 41aII (0.38 mmol bezogen auf Dihydrochinolinuntereinheit) werden 1 d in einem Gemisch von 2 ml Methylendichlorid und 1 ml Acetonitril bei 30 °C gerührt. Anschließend chromatographiert man an Kieselgel (Säule d = 1,5 cm, l = 20 cm; Methylendichlorid/Acetonitril 5:1). Fraktion R_f=0.9 enthält Cyclotetrakondensat 17a1:3, welches sich durch Ausfällen mit Acetonitril gewinnen läßt. Ausb. 68 mg (65 %).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 45 und 54 aus Chinolinium-Salzen 13 mit Natriumtrichloracetat

6.8 mmol fein pulverisiertes 3-Chinolinicarboxamid-Salz (13b^{49,50}), 13c⁴¹) werden mit 8.5 mmol Natriumtrichloracetat in absol. Acetonitril suspen-

diert und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 20 h auf 60 °C erwärmt. Dann wird vom Niederschlag, der 35 enthält, abfiltriert (Aufarbeitung s. S. 126). Nach Abdampfen des Acetonitrils i. Vak. chromatographiert man den Rückstand an Kieselgel (Säule d = 3 cm, l = 30 cm) mit einem Chloroform/Acetonitril-(5:1)-Gemisch. Die erste, fluoreszierende Zone enthält noch Reste von 35 (R_f = ca. 0.9), die zweite, gelbe Zone enthält 45 (45b: R_f = 0.4, Ausb. 3.3 %; 45c: R_f = 0.4, Ausb. 0.9 %) und aus den folgenden farblosen Fraktionen wird 54 isoliert (54b: R_f = 0.3, Ausb. 1.3 %; 54c: R_f = 0.2, Ausb. 3.6 %). Die Darstellung von 70 erfolgt nach dieser Vorschrift aus dem Isochinolinium-Salz 67a s. S. 141).

Darstellung von 45 und 54 aus 35 oder 40 oder 41

0.35 mmol 35b,c oder 40b,c oder 41b werden in 25 ml HCl-freiem Chloroform refluxiert (35b,40b; 7d; 35c,40c,41b: 3d) und ergeben nach Abdampfen des Chloroforms i. Vak. und Chromatographie an Kieselgel (Säule d = 3 cm, l = 30 cm; Chloroform/Acetonitril 5:1) 45 (45b: R_f = 0.4; Ausb. 59.3 %; 45c: R_f = 0.4; Ausb. 57 %) und 54 (54b: R_f = 0.3; Ausb. 24.4 %; 54c: R_f = 0.2; Ausb. 34.4 %). Die Ausbeuten sind auf umgesetztes 35 bzw. 40 bezogen. Isoliert wurden 71 % 35b bzw. 50 % 35c bei Einsatz von 40 oder 35b,c. Bei Einsatz von 41b: Ausbeute 45 % (35b), 11 % (45b).

Reaktion von 45 zu 35 und 54

1.2 mmol 45c werden in 20 ml absol. Acetonitril gelöst und 3 Tage bei 50 °C gerührt. Nach Abdampfen des Acetonitrils liefert der Rückstand nach Chromatographie an Kieselgel (Säule d = 3 cm, l = 30 cm, Chloroform/Acetonitril 5:1) 35c (Ausb. 9.8 %) und 54c (Ausb. 5 %).

1-(2.6-Dichlorbenzyl)-2-trichlormethyl-1.2-dihydro-3-chinolinicarboxamid (45b)

Schmp. 180 °C (Zers.) (Ethanol)

$C_{18}H_{13}Cl_5N_2O$ (450.6)

Ber. C 47.98 H 2.90 Cl 39.35 N 6.22

Gef. C 47.96 H 2.83 Cl 39.36 N 6.10

Molmasse 448 (massenspektrometr.)

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 241 (3.9), 252 (3.9), 290 (S) (3.3), 381 nm (3.2).

60 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 4.85 und 5.7 (jeweils d, J = 15 Hz; 2H, NCH_2), 5.72 (s; 1H, 2-H), 5.80 (s; 2H, NH_2), 6.62 - 7.48 (m; 8H, Arom.-H).

1-(n-Propyl)-2-trichlormethyl-1.2-dihydro-3-chinolincarboxamid (45c)

Schmp. 106 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.) (Benzol/Petrolether 30 - 50)

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ (333.6)

Ber. C 50.39 H 4.53 Cl 31.88 N 8.39

Gef. C 50.21 H 4.51 Cl 31.83 N 8.22

Molmasse 332 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 254 (4.1), 284 (S) (3.5), 383 nm (3.3).-

90 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.78 (t, J = 5 Hz; 3H, CH_3), 1.48 (m, J = 7.5 Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.5 und 4.10 (m, J = 7.5 Hz; 2H, NCH_2), 5.51 (s; 1H, 2-H), 6.05 (s; 2H, NH_2), 6.60 - 7.26 (m; 4H, Arom.-H), 7.30 (s; 1H, 4-H).

3-Carbamoyl-1-(2.6-dichlorbenzyl)-2-dichlormethyl-chinoliniumchlorid (54b)

Schmp. 143 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.) (Ethanol)

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_5\text{N}_2\text{O}$ (450.6)

Ber. C 47.98 H 2.90 Cl 39.35 N 6.22

Gef. C 48.02 H 2.66 Cl 39.33 N 6.13

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 238 (3.7), 309 nm (3.9). 90 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 4.95 und 5.20 (jeweils d, J = 12 Hz; 2H, NCH_2), 5.09 (s; 1H, CHCl_2), 5.34 (s; 2H, NH_2), 7.10 - 7.70 (m; 8H, Arom.-H).

3-Carbamoyl-2-dichlormethyl-1-(n-propyl)-chinoliniumchlorid (54c)

Schmp. 152 - 153 $^{\circ}\text{C}$ (Benzol/Petrolether 30 - 50)

$C_{14}H_{15}Cl_3N_2O$ (333.6)

Ber. C 50.39 H 4.53 N 8.39 Cl 31.88

Gef. C 50.39 H 4.37 N 8.07 Cl 31.65

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 240 (3.5), 314 nm (3.7). 90 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.98 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_3), 1.74 (m, J = 7.5 Hz; 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3.45 und 3.85 (jeweils m, J = 7.5 Hz, 2H, NCH_2), 5.06 (s; 1H, $CHCl_2$), 5.80 (s; 2H, NH_2), 6.95 - 7.50 (m; 4H, Arom.-H), 7.56 (s; 1H, 4-H).

4-Carbamoyl-2-(2.6-dichlorbenzyl)-isochinoliniumchlorid (67a)

2.1 g (12 mmol) 4-Isochinolincarboxamid⁸¹⁾ werden zusammen mit 3.57 g (18 mmol) 2.6-Dichlorbenzylchlorid in 100 ml absol. Acetonitril gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Tage bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit absol. Acetonitril und zweimal mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausb. 4.3 g (98 %)

Schmp. 209 - 210 °C (absol. Acetonitril)

$C_{17}H_{13}Cl_3N_2O$ (367.7)

Ber. C 55.53 H 3.56 N 7.62 Cl 28.93 Cl_(ionogen) 9.65

Gef. C 55.35 H 3.24 N 7.56 Cl 28.86 Cl_(ionogen) 9.66

2-(2.6-Dichlorbenzyl)-1-trichlormethyl-1.2-dihydro-4-isochinolinicarboxamid (70)

Ausb. 9 %

Schmp. 213 °C (Ethanol)

$C_{18}H_{13}Cl_5N_2O$ (450.6)

Ber. C 47.98 H 2.90 N 6.22 Cl 39.35

Gef. C 48.22 H 2.76 N 6.40 Cl 39.19

Molmasse 448 (massenspektrometr.)

UV (CHCl_3): λ_{max} (1g) = 242 (3.9), 263 (S) (3.8), 307 (3.8), 327 nm (3.8).

180 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 4.74 und 5.50 (jeweils d, J = 15 Hz; 2H, NCH_2), 5.41 (s; 2H, NH_2), 5.46 (s; 1H, 1-H), 7.05 - 8.0 (m; 7H, Arom.-H).

Allgemeine Vorschrift für die Reaktion der Tetrakondensate (35, 40) und der Einlagerungsprodukte (44, 65) mit Alkoholen zu den quartären Salzen 13 und 42

0.1 mmol 35 (oder 40) oder 0.27 mmol 44 (oder 65) werden in 3 ml absol. Alkohol (Ethanol oder 2-Propanol) und 3 ml absol. Toluol suspendiert. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur von 70 °C wird wasserfreies Zinkchlorid zugegeben. Der Reaktionsverlauf kann mittels DC verfolgt werden, (SiO_2 ; Methylendichlorid/Acetonitril 5:1). Bei Einsatz von 40 und 65 verschwindet nach Zugabe des ZnCl_2 sofort die gelbe Farbe. Unterbricht man zu diesem Zeitpunkt die Reaktion, so läßt sich das quartäre Chinolinium-Salz (13 bzw. 42 = Cl) nach Absaugen und Umkristallisieren in 96 proz. Ausbeute isolieren.

Bei Einsatz von 35 wird das Lösungsmittelgemisch nach 24 h abdestilliert. Der Rückstand enthält noch unumgesetztes Tetrakondensat 35. Dieses wird mit Methylendichlorid extrahiert und durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylendichlorid/Acetonitril 5:1 in 50 proz. Ausbeute zurückgewonnen.

Darstellung von 12⁴⁸⁾ und 66 durch Dithionit-Reduktion der quartären Salze 13a und 42

Zu einer Lösung von 6.7 mmol Chinolinium-Salz 13a⁴⁸⁾ (oder 42) in 100 ml destilliertem Wasser werden unter Rühren bei Raumtemperatur 23 mmol Natriumdithionit, in 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst, langsam zugetropft. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur leitet man ca. 3 min CO_2 -Gas in die Lösung ein und läßt 20 h bei 0 °C stehen, wobei sich ein grauer Niederschlag abscheidet. Dieser wird abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolylcarboxamid (12):

Ausb. 62 %, Schmp. und Zers.-P. 142 °C (Methanol/Wasser).- UV (CH₂Cl₂):
 $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 238 (4.0), 331 Schulter (4.0), 342 nm (4.0).- ¹H-NMR
 (CDCl₃) 60 MHz: δ = 3.87 (s, 2H; 4-H₂), 4.78 (s, 2H; N-CH₂), 5.6 (s, 2H;
 NH₂), 6.54 - 7.35 (m, 10H; Aromaten-H, 2-H).

C₁₇H₁₆N₂O (264.3)

Ber.	C 77.25	H 6.10	N 10.60
Gef.	C 77.35	H 6.12	N 10.64

1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolylcarbonitril (66):

Ausb. 20.4 %, Schmp. und Zers.-P. 130 °C (Ethanol).- UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$
 (lg ϵ) = 235 (4.1), 323 Schulter (4.1), 332 nm (4.1).- ¹H-NMR (CDCl₃)
 90 MHz: δ = 3.79 (s, 2H; 4-H₂), 4.71 (s, 2H; N-CH₂), 6.83 (s, 1H; 2-H),
 6.58 - 7.31 (m, 9H; Aromaten-H).

C₁₇H₁₄N₂ (246.3)

Ber.	C 82.90	H 5.73	N 11.38
Gef.	C 82.51	H 5.73	N 11.38

Allgemeine Vorschrift für die Reaktion der Tetrakondensate (35,40) und
 der Einlagerungsprodukte (44,65) mit Alkoholen

Die Reaktionsapparatur besteht aus einem 50 ml 2-Halskolben mit Gasein-
 teilungsröhr für Reinst-Stickstoff und Gasableitungsröhr mit angeschlos-
 sener Kühlfalle, die mit Trockeneis/Methanol gekühlt wird. 0.1 mmol 35a
 (oder 40a) oder 0.27 mmol 44 (oder 65) werden in 3 ml absol. Alkohol
 (Ethanol oder 2-Propanol) und 3 ml absol. Toluol suspendiert. Nach Er-
 reichen der Reaktionstemperatur von 70 °C wird die äquimolare Menge
 wasserfreies Zinkchlorid zugegeben und unter Rühren ein Reinst-Stick-
 stoffstrom so durch die Apparatur geleitet, daß während der Reaktions-
 zeit von 24 h (bzw. 72 h) ca. 1 ml Kondensat entsteht. Der Reaktions-
 verlauf kann mittels DC verfolgt werden, (s. S.150). Bei Einsatz von 40

und 65 verschwindet nach Zugabe des ZnCl_2 sofort die gelbe Farbe. Unterbricht man zu diesem Zeitpunkt die Reaktion, so läßt sich das quartäre Chinolinium-Salz (13a bzw. 42-C1) nach Absaugen und Umkristallisieren in 96 proz. Ausbeute isolieren. Bei Einsatz von 44 oder 65 wird nach 24 h, bei Einsatz von 35 oder 40 nach 72 h das Lösungsmittelgemisch durch Verstärken des N_2 -Stromes in die Kühlfalle überkondensiert und der zurückbleibende Feststoff in 4 ml Toluol/eingesetzter Alkohol 1:1 suspendiert und filtriert. (Der Filtrationsrückstand enthält bei Einsatz von 35a noch unumgesetztes Tetrakondensat: Aufarbeitung s. S.126). Die Filtrate werden zur Trockne eingedunstet und anschließend chromatographisch aufgearbeitet (s. unten).

Nachweis der Carbonylverbindung:

Das Kondensat in der Kühlfalle wird mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung zum Hydrazon umgesetzt. Schmp. 126°C (Lit.¹¹²) 126°C): Aceton-[2,4-dinitrophenylhydrazon] .- Schmp. 168°C (Lit.¹¹²) 168°C): Ethanal-[2,4-dinitrophenylhydrazon].

Isolierung von 12 und 66:

Die zur Chromatographie verwendeten Adsorbentien werden vor Beschicken der Säule mit N_2 behandelt. Der nach Eindunsten des Filtrates verbleibende Rückstand wird bei Einsatz von 35 und 40 an Kieselgel (Säule 1.5 x 30 cm) mit Acetonitril/Methanol (5:1) als Elutionsmittel chromatographiert ($R_f=0.4$).

Bei Einsatz von 44 und 65 wird an Aluminiumoxid neutral (MERCK, stand., Aktivitätsstufe II - III, Säule 1.5 x 20 cm) mit Methylenchlorid als Elutionsmittel chromatographiert; $R_f=0.7$.

Die Fraktionen, die die Dihydroverbindung enthalten, werden zur Trockne eingedunstet.

Ausbeuten s. Tab. 4.

Umsetzung	Ausbeuten (Prozent)		
	<u>12</u> oder <u>66</u>	Hydrazon	<u>35a</u>
<u>40a</u> mit Ethanol	4.2	qualitativ	70
<u>40a</u> mit 2-Propanol und ZnCl_2	24.8	qualitativ	0
<u>35a</u> mit Ethanol und ZnCl_2	16.5	qualitativ	50
<u>35a</u> mit 2-Propanol und ZnCl_2	10.0	qualitativ	50
<u>65a</u> mit 2-Propanol und ZnCl_2	53.1	45.6	--
<u>44d</u> mit Ethanol und ZnCl_2	89.9	qualitativ	--
<u>44d</u> mit 2-Propanol und ZnCl_2	50.0	qualitativ	--
<u>44d</u> mit $[\text{D}_6]$ -Ethanol und ZnCl_2	18.7	17.5	--

Tabelle 4. Produktausbeuten bei Umsetzung der Verbindungen 35a, 40a, 44d und 65a mit Alkohol.

Reduktion von 44d mit $[\text{D}_6]$ -Ethanol

Eingesetzt wurde "Ethanol- D_6 99 %" (MERCK) und die Versuchsdurchführung und Isolierung der deuterierten Produkte folgt der obigen Vorschrift.

12-deutert: Schmp. und Zers.-P. 130°C .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 238 (4.0), 331 Schulter (4.0), 342 nm (4.0). Aus dem ^1H -NMR-Spektrum (250 MHz) von 12-deutert ließ sich das Ausmaß der Deuterierung ermitteln: 4- H_2 25 %, 2-H 30 %.- Das Massenspektrum von 12-deutert ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{DN}_2$, Molmasse 247,3) zeigt den Moleküllion-peak bei $m/e = 247$. Aus dem gleichen Ansatz wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des $[\text{D}_4]$ -Ethanal's ($\text{C}_8\text{H}_4\text{D}_4\text{N}_4\text{O}_4$, Molmasse 228,2) isoliert: Schmp. $168 - 170^\circ\text{C}$.- Das Massenspektrum zeigt den charakteristischen Moleküllion-peak bei $m/e = 228$.

1-Benzyl-3-cyanchinoliniumbromid (42):

3 g (19 mmol) 3-Chinolincarbonitril⁷⁷⁾ und 5 g (29 mmol) Benzylbromid werden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zwei Tage auf 80°C erhitzt und, nach Abkühlen, mit ca. 10 ml Ether verrührt, um unumgesetztes 3-Chinolincarbonitril und Benzylbromid zu extrahieren. Der nach Abtrennen

der Ether-Phase verbleibende Rückstand liefert, nach Umkristallisieren aus Ethanol, gelbliche Nadeln von 42. Ausb. 5,5 g (89 %). Schmp. 190 °C (aus Ethanol). - IR (KBr): 2260 (CN) cm^{-1} . - 90 MHz - $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 6.3 (s; 2H, N- CH_2), 7.4 (s; 5H, Phenyl-H), 8.05 - 8.58 (m; 4H, Arom.-H), 9.68 (s; 1H, 4-H), 9.74 (s; 1H, 2-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$ (325.2)

Ber. C 62.78 H 4.03 N 8.61 Br 24.57

Gef. C 62.52 H 3.86 N 8.54 Br 24.59

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carboxamid-Einlagerungsprodukte

44b-d und 65a,c,d

A) Eine Suspension aus jeweils 1.8 mmol Carboxamid 62 und Kalium-tert.-butylat in 20 ml absol. Methylendichlorid wird 5 min. bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, dann mit 1.8 mmol fein pulverisiertem, wasserfreien 1-Benzyl-3-cyanchinoliniumbromid 42 versetzt und 20 h nachgerührt. Dann filtriert man die Suspension, chromatographiert die Lösung an neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II - III; Säule 1.5 x 30 cm) mit Methylendichlorid/Acetonitril 5:1 (R_f -Werte 65a,c,d: 0.8; 44b-d: 0.7) und engt die Fraktionen mit reinem Isomeren bis auf ca. 1 ml ein. Im Kühlschrank (ca. + 3 °C) kristallisieren die Produkte und werden zur weiteren Reinigung aus dem angegebenen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. (Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf A).

B) Nach vorstehender Vorschrift A wurden auch die Versuche bei anderen Reaktionstemperaturen durchgeführt: z.B. bei - 40 °C und bei + 100 °C (hierbei 20 ml absol. Dioxan statt CH_2Cl_2). Ausb. an 44 und 65 jeweils wie bei A.

C) Bei Einsatz von $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ an Stelle von Kalium-tert.-butylat erhält man, wenn sonst, wie unter A beschrieben, verfahren wird, 44 und 65 in Ausbeuten, die nur etwa halb so groß sind.

N-(1-Benzyl-3-cyan-1.2-dihydro-2-chinolyl)pivalinsäureamid (65a):

Ausb. 8,3 %, Schmp. 200 °C (aus Methylendichlorid/Acetonitril 1:1) IR (KBr): 2250 (CN) cm^{-1} . - UV (CH_2Cl_2) λ_{max} (lg ϵ) = 243 (3.8), 254S (3.8), 289 (3.8),

299 (3.8), 393 nm (3.5).- 90 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.1 (s; 9H, CH_3), 4.59 und 4.85 (jeweils d, J = 18 Hz; 2H, N-CH_2), 6.19 (d, J = 9 Hz; 1H, NH), 6.4 (d, J = 9 Hz; 1H, 2-H), 6.59 - 7.30 (m; 10H, Arom.-H, 4-H). - MS (70 eV): m/e = 345 (3 %, M^+), 254 (100 %, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 245 (11 %, $\text{M} - (\text{CH}_3)_3\text{CCONH}$), 154 (7 %, 3-Chinolincarbonitril $^+$), 91 (80 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (345.4)

Ber. C 76.49 H 6.71 N 12.16

Gef. C 76.68 H 6.62 N 12.19

N-(1-Benzyl-3-cyan-1.2-dihydro-2-chinolyl)benzoesäureamid (65d):

Ausb. 6 %, Schmp. 134 $^{\circ}\text{C}$ (aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff 1:1).- IR (KBr): 2225 (CN) cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 241 (4.1), 255 S (4.0), 289 (3.6), 299 (3.6), 390 nm (3.4).- 90 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 4.7 und 4.95 (jeweils d, J = 16 Hz; 2H, N-CH_2), 6.51 (d, J = 9 Hz; 1H, 2-H), 6.6 - 7.7 (m; 15H, Arom.-H, 4-H) 6.81 (d, J = 9 Hz; 1H, NH). - MS (70 eV): m/e = 365 (23 %, M^+), 274 (78 %, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 245 (17 %, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$), 154 (22 %, 3-Chinolincarbonitril $^+$), 105 (74 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$), 91 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (365.4)

Ber. C 78.88 H 5.24 N 11.50

Gef. C 78.51 H 5.11 N 11.41

N-(1-Benzyl-3-cyan-1.2-dihydro-2-chinolyl)-p-methoxybenzoesäureamid (65e):

Ausb. 2,1 %, Schmp. 135 $^{\circ}\text{C}$ (aus Tetrachlorkohlenstoff/Petrolether 30/50, 1:1).- IR (KBr): 2210 (CN) cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 241 (4.2), 255 S (4.1), 289 S (3.8), 299 (3.8), 386 nm (3.4).- MS (70 eV): m/e = 395 (9 %, M^+), 304 (41 %, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 245 (42 %, $\text{M} - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CONH}$), 154 (73 %, 3-Chinolincarbonitril $^+$), 135 (100 %, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CO}^+$), 91 (99 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

$C_{25}H_{21}N_3O_2$ (395.4)

Ber. C 75.93 H 5.35 N 10.63

Gef. C 75.96 H 5.05 N 10.67

N-(1-Benzyl-3-cyan-1.4-dihydro-4-chinoly)benzoesäureamid (44d):

Ausb. 19 %, Schmp. 207 °C (aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff 1:1). - IR (KBr): 2225 (CN) cm^{-1} . - UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($lg \epsilon$) = 233 (4.0), 317 nm (3.8). - 90 MHz- 1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 5.11 (s; 2H, N- CH_2), 6.30 (d, J = 9 Hz; 1H, 4-H), 6.85 - 8.05 (m; 15H, Arom.-H, 2-H), 9.41 (d, J = 9 Hz; 1H, NH). - MS (70 eV): m/e = 365 (17 %, M^+), 274 (98 %, M - $C_6H_5CH_2$), 245 (13 %, M - C_6H_5CONH), 154 (18 %, 3-Chinolincarbonitril $^+$), 105 (72 %, $C_6H_5CO^+$), 91 (100 %, $C_6H_5CH_2^+$).

$C_{24}H_{19}N_3O$ (365.4)

Ber. C 78.88 H 5.24 N 11.50

Gef. C 78.57 H 4.97 N 11.52

N-(1-Benzyl-3-cyan-1.4-dihydro-4-chinoly)-p-methoxybenzoesäureamid (44c):

Ausb. 21 %, Schmp. 211 °C (aus Acetonitril). - IR (KBr): 2230 (CN) cm^{-1} . - UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($lg \epsilon$) = 254 (4.2), 315 nm (4.1). - 90 MHz- 1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 3.33 (s; 3H, CH_3), 5.1 (s; 2H, N CH_2), 6.3 (d, J = 9 Hz; 1H, 4-H), 6.9 - 7.95 (m; 14H, Arom.-H, 2-H), 9.23 (d, J = 9 Hz; 1H, NH). - MS (70 eV): m/e = 395 (17 %, M^+), 304 (80 %, M - $C_6H_5CH_2$), 245 (16 %, M - $CH_3OC_6H_4CONH$), 154 (17 %, 3-Chinolincarbonitril $^+$), 135 (100 %, $CH_3OC_6H_4CO^+$), 91 (94 %, $C_6H_5CH_2^+$).

$C_{25}H_{21}N_3O_2$ (395.4)

Ber. C 75.93 H 5.35 N 10.63

Gef. C 75.63 H 5.15 N 10.57

N-(1-Benzyl-3-cyan-1.4-dihydro-4-chinoly)-N'.N'-dimethylharnstoff (44b):

Ausb. 31 %, Schmp. 190 °C (aus Methylendichlorid/Acetonitril 1:1). - IR (KBr): 2225 (CN) cm^{-1} . - UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 230 (4.0), 312 nm (4.1). - 90 MHz- ^1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 2.83 (s; 6H, CH_3), 5.05 (s; 2H, NCH_2), 5.93 (d, J = 9 Hz; 1H, 4-H), 6.87 - 7.38 (m; 10H, NH, Arom.-H), 7.7 (s; 1H, 2-H). - MS (70 eV): m/e = 332 (22 %, M^+), 241 (94 %, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 154 (13 %, 3-Chinolinicarbonitril $^+$), 91 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (332.4)

Ber. C 72.26 H 6.07 N 16.86

Gef. C 72.16 H 6.09 N 16.66

Reaktion von 44 und 65 mit HCl:

0.25 mmol 44 (oder 65) werden in 2 ml Chloroform gelöst. Beim Einleiten von HCl-Gas entsteht ein weißer Niederschlag. Der nach Abdampfen des Chloroform verbleibende Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Ethanol 42 in 89 proz. Ausbeute als Chlorid.

1-Benzyl-3-cyanchinoliniumchlorid (42-C1):

Ausb. 89 %, Schmp. 181 °C (aus Ethanol). - IR (KBr): 2260 (CN) cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (280.7)

Ber. N 9.98 Cl 12.63

Gef. N 9.85 Cl 12.54

Aus der Mutterlauge ließ sich nach Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstands aus Wasser in über 80 proz. Ausbeute 62c und 62d erhalten, identisch in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, sowie IR-Spektrum mit authentischem Material.

Allgemeine Vorschrift für die Reaktion quartärer Chinolinium-Salze 13a, 42 mit Natriumalkoholaten und Aluminiumtriisopropylat:

Die Reaktionsapparatur ist in der Vorschrift Seite 143 beschrieben. 1,67 mmol Natrium werden in 10 ml absol. Alkohol (Ethanol, 2-Propanol) zum Natriumalkoholat gelöst. Hierzu gibt man die 1,5-fache Menge an wasserfreiem Zink-II-chlorid. (Wird ein Unterschub an ZnCl_2 eingesetzt, so entsteht bei Einsatz von 13a 35a). Bei 70 °C wird unter Rühren 1,67 mmol 13a⁴⁸) (oder 42) zugegeben und der N_2 -Strom so durch die Reaktionsapparatur geleitet, daß nach 24 h ca. 1 ml Alkohol und Carbonylverbindung in der Kühlfalle kondensiert sind. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt: 12 $R_f=0.4$ ($\text{SiO}_2/\text{Acetonitril}/\text{Methanol}$ 5:1), Reaktionszeit 7 d; 66 $R_f=0.7$ (Al_2O_3 bas./Methyldichlorid) Reaktionszeit 3 d. (Anstelle von Natrium-isopropylat und ZnCl_2 kann auch die äquimolare Menge an Aluminium-triisopropylat eingesetzt werden, Reaktionszeit 3 d).

Nachweis der Carbonylverbindung: Das Kondensat in der Kühlfalle wird mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung zum Hydrazon umgesetzt. Schmp. 126 °C (Lit.¹¹²) 126 °C): Aceton-[2,4-dinitrophenylhydrazon].- Schmp. 168 °C (Lit.¹¹²) 168 °C): Ethanal-[2,4-dinitrophenylhydrazon].

Isolierung von 12 und 66:

Die zur Chromatographie verwendeten Adsorbentien werden vor Beschicken der Säule mit N_2 behandelt. Bei Einsatz von 13a wird der nach Abdampfen des Lsg.-mittels in die Kühlfalle (durch Verstärken des N_2 - Stroms) verbleibende Rückstand mehrfach mit Acetonitril extrahiert und der Extrakt an Kieselgel (Säule 1.5 x 30 cm) mit Acetonitril/Methanol (5:1) als Elutionsmittel chromatographiert. Der in Acetonitril unlösliche Rückstand enthält 35a. Aufarbeitung s. S. 126.

Bei Einsatz von 42 wird der Rückstand, der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt, mit Methyldichlorid extrahiert und an Aluminiumoxid neutral (MERCK, stand., Aktivitätsstufe II - III, Säule 1.5 x 20 cm) mit Methyldichlorid als Elutionsmittel chromatographiert: $R_f=0.7$.

Die Fraktionen, die die Dihydroverbindung enthalten, werden zur Trockne eingedunstet. Ausbeuten s. Tab. 5.

Umsetzung	Proz. Ausbeuten		
	<u>12</u> oder <u>66</u>	Hydrazon	<u>35a</u>
<u>13a</u> mit Ethanolat ⁺⁾	10.2	10.7	19.7
<u>13a</u> mit Isopropanolat ⁺⁾	15.8	15.1	14.8
<u>13a</u> mit Isopropanolat ^{*)}	26.0	17.6	0
<u>13a</u> mit Aluminium-triisopropylat	29.5	25.0	0
<u>42</u> mit Aluminium-triisopropylat	59.5	48.7	-
⁺⁾ Es wird eine geringere als die äquimolare Menge ZnCl_2 zugesetzt. ^{*)} Es wird mehr als die äquimolare Menge ZnCl_2 zugesetzt.			

Tabelle 5 Produktausbeuten bei der Umsetzung der Salze 13a (oder 42) mit Alkoholat

6.7-Dimethoxy-4-isochinolincarboxamid (74)

1 g (4,6 mmol) 6.7-Dimethoxy-4-isochinolincarboxnitril (73)⁸²⁾ und 8 g basischer Anionenaustauscher (Ionenaustauscher III, E.MERCK, Darmstadt, durch 2 min. Rühren mit ca. 20 ml 5 proz. wässriger Natronlauge in die OH^- -Form überführt und anschließend mit CO_2 -freiem Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen⁴⁷⁾) wurden in 100 ml CO_2 -freiem Wasser suspendiert und ca. 3 h unter Rühren und Rückfluß gekocht, bis zum vollständigen Umsatz des Ausgangsproduktes (DC: Kieselgel/Acetonitril, $R_f=0.2$). Die noch heiße Suspension wird filtriert und das Filtrat auf die Hälfte eingengt. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt in farblosen Nadeln. Ausb. 1 g (92,2 %). Schmp. 254 °C (Wasser).- 90 MHz- ^1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 3.90 und 3.93 (jeweils s; 6H, OCH_3), 7.49 und 7.82 (jeweils s; 2H, 5-H, 8-H, 8.52 (s; 1H, 3-H), 9.10 (s; 1H, 1-H).

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232.2)

Ber. C 62.06 H 5.21 N 12.06

Gef. C 61.95 H 5.02 N 11.94

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von $\underline{67a,b}$ und $\underline{75a,b}$

10 mmol 4-Isochinolincarboxamid⁸¹⁾, 4-Isochinolincarbonitril⁸⁰⁾ oder die entsprechenden 6.7-Dimethoxy-Verbindungen ($\underline{73}, \underline{74}$) werden zusammen mit 15 mmol Alkylierungsmittel unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß auf 80 °C erhitzt. Zur Darstellung von $\underline{67a,b}$ läßt man 2 d in 100 ml absol. Acetonitril reagieren und saugt nach Abkühlen den farblosen Niederschlag ab, wäscht mit Acetonitril und Ether nach. Die Synthese von $\underline{75a,b}$ erfolgt ohne Lösungsmittel. Nach 24 h versetzt man die Schmelze mit 10 ml Ether und saugt den verbleibenden Rückstand ab. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren. $\underline{67b}, \underline{75b}$ sind sehr hygroskopisch.

4-Carbamoyl-2-(2.6-dichlorbenzyl)-6.7-dimethoxyisocholiniumchlorid ($\underline{67b}$)

Ausb. 94 %.- Schmp. 210 °C (Acetonitril).- 90 MHz- 1H -NMR (D_6 -Dimethylsulf-oxid): δ = 4.0 und 4.10 (jeweils s; 6H, OCH₃), 6.23 (s; 2H, NCH₂), 7.70 (s; 3H, C₆H₃Cl₂ (2.6)), 7.97 und 8.14 (jeweils s; 2H, 5-H, 8-H), 8.29 und 8.89 (jeweils s; 2H, NH, mit D₂O austauschbar), 9.0 (s; 1H, 3-H), 9.55 (s; 1H, 1-H)

$C_{19}H_{17}Cl_3N_2O_3 \cdot H_2O$ (445.7)

Ber. C 51.20 H 4.29 Cl_(ionogen) 7.95 N 6.28

Gef. C 51.52 H 4.01 Cl_(ionogen) 7.84 N 5.99

2-Benzyl-4-cyanisocholiniumbromid ($\underline{75a}$)

Ausb. 96 %.- Schmp. 209 °C (Ethanol.- IR (KBr): 2280 cm⁻¹ (CN).- 90 MHz- 1H -NMR (D_2O): δ = 6.04 (s; 2H, NCH₂), 7.60 (s; 5H, C₆H₅), 8.19 - 8.78 (m; 4H, Isochinolin-Aromaten-H), 9.32 (s; 1H, 3-H), 10.28 (s; 1H, 1-H).

$C_{17}H_{13}BrN_2$ (325.2)

Ber. C 62.78 H 4.02 Br 24.57 N 8.61

Gef. C 62.59 H 3.70 Br 24.46 N 8.51

2-Benzyl-4-cyan-6,7-dimethoxyisochinoliniumbromid (75b)

Ausb. 84 %.- Schmp. 150 °C (Ethanol).- 90 MHz- 1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 4.02 und 4.22 (jeweils s; 6H, OCH_3), 5.97 (s; 2H, NCH_2), 7.40 - 8.06 (m; 7H, Benzyl- und Isochinolin-Aromaten), 9.70 (s; 1H, 3-H), 10.12 (s; 1H, 1-H).

$C_{19}H_{17}BrN_2O_2 \cdot 0.5 H_2O$ (394.3)

Ber. C 57.88 H 4.60 Br 20.27 N 7.10

Gef. C 57.59 H 4.30 Br 20.41 N 6.81

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Cyclotetrakondensate 69

1.4 mmol fein pulverisiertes 67a oder 67b werden in 10 ml Methylendichlorid suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.9 mmol $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ versetzt. Nach 20 h Rühren wird die entstandene graue Suspension aufgearbeitet: Nach Filtration dampft man i.Vak. das Lösungsmittel bis auf 2 ml ab und versetzt dann solange tropfenweise mit Acetonitril, bis kein weiterer Niederschlag ausfällt. Zur weiteren Reinigung wird 69a an Aluminiumoxid neutral (E.MERCK, Darmstadt, stand. Aktivitätsstufe II - III, Säule 3 x 5 cm) mit Methylendichlorid als Elutionsmittel bei 0 °C chromatographiert ($R_f=0.9$). Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird 69a mit Acetonitril ausgefällt. 69b reinigt man durch Chromatographie an Cellulose (MACHEREY-NAGEL & Co., Cellulose mikrokristallin, Avicel; Säule 1.5 x 20 cm) mit Methylendichlorid als Elutionsmittel ($R_f=0.9$) und fällt anschließend mit Acetonitril 69b aus.

41.44.46.48-Tetrakis(2.6-dichlorbenzyl)-4.14.24.34.41.44.46.48-octaaza-nonacyclo[34.4.2^{2,35}.2^{5,12}.2^{15,22}.2^{25,32}.0.0^{6,11}.0^{16,21}.0^{26,31}]octatetra-konta-2(42).6.8.10.12(47).16.18.20.22(45).26.28.30.32(43).36.38.40-hexa-decaen-3.13.23.33-tetraon 69a

Ausb. 23 %.- Schmp. (Zers.) 215 °C (Methylendichlorid/Acetonitril).- UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lgε) = 235 (4.6) 269 (4.5), 322 nm (4.6).- 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.98 (s; 2H, NCH₂), 6.20 (d, J = 10 Hz; 1H, 1-H), 6.62 (d, J = 10 Hz; 1H, NH), 6.87 - 7.57 (m; 8H, Aromaten-H, 3-H).

C₆₈H₄₈Cl₈N₈O₄ (1324.8)

Ber. C 61.65 H 3.65 Cl 21.41 N 8.46

Gef. C 61.39 H 3.33 Cl 21.35 N 8.33

Molmasse 1299 (dampfdruckosmometr. in CH₂Cl₂)

41.44.46.48-Tetrakis(2.6-dichlorbenzyl)-8.9.18.19.28.29.38.39-octamethoxy-4.14.24.34.41.44.46.48-octaazanonacyclo[34.4.2^{2,35}.2^{5,12}.2^{15,22}.2^{25,32}.0.0^{6,11}.0^{16,21}.0^{26,31}]octatetrakonta-2(42).6.8.10.12(47).16.18.20.22(45).26.28.30.32(43).36.38.40-hexadecaen-3.13.23.33-tetraon 69b

Ausb. 20 %.- Schmp. (Zers.) 205 °C (Methylendichlorid/Acetonitril).- UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lgε) = 231 (4.6), 252 (4.7), 327 nm (4.4).- 90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.50 und 3.85 (jeweils s; 6H, O-CH₃), 5.01 (s; 2H, NCH₂), 6.27 (d, J = 10 Hz; 1H, 1-H), 6.58 (d, J = 10 Hz; 1H, NH), 6.84 - 7.49 (m; 6H, Aromaten-H, 3-H).

C₇₆H₆₄Cl₈N₈O₁₂ (1565.0)

Ber. C 58.32 H 4.12 N 7.16 Cl 18.12

Gef. C 58.42 H 4.01 N 7.16 Cl 18.29

Molmasse 1490 (dampfdruckosmometr. in CH₂Cl₂)

Suche nach Cyclokondensaten mit von vier abweichender Untereinheitenzahl in den Ansätzen zur Darstellung von $\underline{69a,b}$: Gelchromatographie an SEPHADEX LH 20⁵⁷⁾

25 g SEPHADEX LH 20 (PHARMACIA) läßt man 1 h in 100 ml Methylendichlorid quellen, füllt das gequollene Gel in eine Chromatographiesäule (1.5 x 30 cm) und eluiert 200 mg $\underline{69a}$ oder $\underline{69b}$ mit Methylendichlorid: vier Fraktionen, die jeweils bis auf 1 ml i.Vak. eingengt werden. Das enthaltene Produkt wird mit Acetonitril ausgefällt. Die anschließende dampfdruckosmotrische Molmassenbestimmung ergab für die Produkte, die in den jeweils vier Fraktionen enthalten waren, die gleichen Werte.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von $\underline{76a,b,d}$ und $\underline{77}$

Eine Suspension aus jeweils 1.8 mmol Carboxamid $\underline{62a,b,d}$ und Kalium-tert.-butylat in 20 ml absol. Methylendichlorid wird 5 min. bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, dann mit 1.8 mmol fein pulverisiertem, wasserfreien 2-Benzyl-4-cyanisocholiniumbromid ($\underline{75a}$) versetzt und 20 h nachgerührt. Nach Filtration chromatographiert man die Lösung an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II - III, MERCK, Säule 1.5 x 30 cm) mit Methylendichlorid/Acetonitril (5:1) und engt die Fraktion (jeweils $R_f=0.7$) bis auf ca. 1 ml ein. Im Kühlschrank (ca. + 3 °C) kristallisieren die Produkte und werden zur weiteren Reinigung aus dem angegebenen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Bei Einsatz von $\underline{75b}$ erhält man ausschließlich $\underline{77}$. $\underline{77}$ entsteht auch, wenn man $\underline{75b}$ ohne Zusatz eines Carboxamids mit Kalium-tert.-butylat in absol. Methylendichlorid umsetzt.

N-(2-Benzyl-4-cyan-1.2-dihydro-1-isochinolyl)benzoesäureamid ($\underline{76d}$)

Ausb. 30 %.- Schmp. 198 °C (Methylendichlorid/Acetonitril 1:1).- IR (KBr): 2300 cm^{-1} (CN).- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 239 (4.2), 325 nm (4.0).- 90 MHz-¹H-NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 4.60 (s; 2H, NCH₂), 6.73 (d, J = 8 Hz; 1H, 1-H), 7.10 - 7.88 (m; 15H, Aromaten-H, 3-H), 9.53 (d, J = 8 Hz; 1H, NH, mit D₂O austauschbar).- MS (70 eV): m_e^+ = 365 (29 %, M⁺), 274 (100 %, M-C₆H₅CH₂), 245 (76 %, M-C₆H₅CONH), 154 (16 %, 4-Isochinolin-carbonitril⁺), 105 (67 %, C₆H₅CO⁺), 91 (63 %, C₆H₅CH₂⁺).

$C_{24}H_{19}N_3O$ (365.4)

Ber. C 78.88 H 5.24 N 11.50

Gef. C 78.87 H 5.00 N 11.64

N-(2-Benzyl-4-cyan-1.2-dihydro-1-isochinolyl)-pivalinsäureamid 76a

Ausb. 12 %.- Schmp. 111 °C (Tetrachlorkohlenstoff/Petrolether 30 - 50 1:1).- IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN).- UV (CH_2Cl_2) λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 230 (4.2), 308 (4.1), 321 nm Schulter (4.1).- 90 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.17 (s; 9H, CH_3), 4.41 und 4.73 jeweils d, J = 15 Hz; 2H, NCH_2), 6.25 (d, J = 9 Hz; 1H, NH), 6.70 (d, J = 9 Hz; 1H, 1-H), 7.08 - 7.40 (m; 10H, Aromaten-H, 3-H).- MS (70 eV): m/e = 345 (5 %, M^+), 254 (100 %, $M-C_6H_5CH_2$), 245 (20 %, $M-(CH_3)_3CONH$), 154 (7 %, 4-Isochinolincarbonitril $^+$), 91 (91 %, $C_6H_5CH_2^+$).

$C_{22}H_{23}N_3O$ (345.4)

Ber. C 76.49 H 6.71 N 12.16

Gef. C 76.28 H 6.52 N 12.30

N-(2-Benzyl-4-cyan-1.2-dihydro-1-isochinolyl)-N',N'-dimethylharnstoff 76b

Ausb. 24 %.- Schmp. 176 °C (Methylenchlorid/Acetonitril 1:1).- IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN).- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 240 (4.3), 321 nm (4.3).- 90 MHz- 1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ = 2.70 (s; 6H, CH_3), 4.53 (s; 2H, NCH_2), 6.44 (d, J = 9 Hz; 1H, 1-H), 7.01 - 7.31 (m; 9H, Aromaten-H), 7.40 (d, J = 9 Hz; 1H, NH, mit D_2O austauschbar), 7.69 (s; 1H, 3-H).- MS (70 eV): m/e = 332 (5 %, M^+), 241 (53 %, $M-C_6H_5CH_2$), 154 (11 %, 4-Isocholinincarbonitril $^+$), 91 (100 %, $C_6H_5CH_2^+$).

$C_{20}H_{20}N_4O$ (332.4)

Ber. C 72.26 H 6.07 N 16.86

Gef. C 72.04 H 5.92 N 16.91

2-Benzyl-6,7-dimethoxy-1-oxo-4-isochinolylcarbonitril(77)

Ausb. 48 %.- Schmp. 213 °C (Ethanol).- IR (KBr): 2230 cm⁻¹ (CN).- UV (CH₂Cl₂) λ_{max} (lg ε) = 230 (3.9), 254 (4.2), 308 (3.5), 318 (3.5), 334 nm Schulter (3.1).- 90-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.02 und 4.07 (jeweils s; 6H, OCH₃), 5.24 (s; 2H, NCH₂), 7.30, 7.68 und 7.88 (jeweils s; 3H, 3-H, 5-H, 8-H), 7.40 (s; 5H, Phenyl-H).- MS (70 eV): m/e = 320 (91 %, M⁺), 91 (100 %, C₆H₅CH₂⁺).

C₁₉H₁₆N₂O₃ (320.33)

Ber. C 71.24 H 5.03 N 8.74

Gef. C 71.16 H 4.85 N 8.64

Darstellung von 80 durch Dithionitreduktion des quartären Salzes(67a):

Zu einer Lösung von 6.7 mmol 67a in 100 ml dest. Wasser werden unter Rühren bei Raumtemperatur 23 mmol Natriumdithionit, in 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst, langsam zugetropft. Nach 20 min. Rühren bei Raumtemperatur leitet man 3 min. CO₂-Gas in die Lösung ein und läßt 20 h bei 0 °C stehen, wobei sich ein grauer Niederschlag abscheidet. Dieser wird abgesaugt, getrocknet und aus N,N -Dimethylformamid umkristallisiert.

2-(2,6-Dichlorbenzyl)-1,2-dihydro-4-isochinolylcarboxamid(80)

Ausb. 23 %.- Schmp. 220 °C (Dimethylformamid).- UV (Methanol: λ_{max} (lg ε) = 272 (4.0), 339 nm (4.0). 250-MHz-¹H-NMR (D₆-Dimethylsulfoxid): δ = 4.24 (s; 2H, 1-H₂), 4.61 (s; 2H, N-CH₂), 6.72 (s; 2H, NH₂), 6.88 - 7.97 (m; 7H, Aromaten-H), 7.36 (s; 1H, 3-H).

C₁₇H₁₄Cl₂N₂O (333.2)

Ber. C 61.27 H 4.23 N 8.41 Cl 21.28

Gef. C 60.95 H 3.99 N 8.45 Cl 21.55

Darstellung von 2-Benzyl-1.2-dihydro-4-isochinolinylcarbonitril (81) aus 75a durch Natriumborhydridreduktion

1.2 mmol 2-Benzyl-4-cyanisocholiniumbromid (75a) werden in 10 ml dest. Wasser gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren mit der äquimolaren Menge Natriumborhydrid versetzt. Nach 10 min. Rühren extrahiert man die entstandene Suspension mit 10 ml Methylenchlorid, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat und chromatographiert an Aluminiumoxid neutral (MERCK, Aktivität II - III, Säule 1.5 x 20 cm; das Al_2O_3 wurde mit Stickstoff behandelt, um eine Reoxidation der Dihydroverbindung zum Salz auszuschließen) mit Methylenchlorid als Elutionsmittel. Die Fraktion ($R_f=0.7$) wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb. 79 %.- Schmp. 105 °C (Ethanol).- IR (KBr): 2220 cm^{-1} (CN).- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 242 (4.1), 343 nm (3.9).- 90-MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.31 (s; 2H, 1-H₂), 4.45 (s; 2H, NCH₂), 6.81 - 7.42 (m; 10H, Aromaten-H, 4-H).

$C_{17}H_{14}N_2$ (246.3)

Ber. C 82.90 H 5.73 N 11.38

Gef. C 82.42 H 5.58 N 11.66

Allgemeine Vorschrift für die Reaktion von 69a und 76d mit 2-Propanol und $ZnCl_2$

Die Reaktionsapparatur besteht aus einem 50 ml 2-Halskolben, mit Gaseinleitungsrohr für Reinststickstoff und Gasableitungsrohr mit angeschlossener Kühlfalle, die mit Trockeneis/Methanol auf - 70 °C gekühlt wird. 0.1 mmol 69a oder 0.27 mmol 76d werden in 3 ml absol. Toluol und 3 ml absol. 2-Propanol suspendiert und auf 70 °C erwärmt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur wird die äquimolare Menge wasserfreies Zinkchlorid zugegeben und unter Rühren ein Reinststickstoffstrom so durch die Apparatur geleitet, daß während der Reaktionszeit von 24 h (76d) bzw. 72 h (69a) ca. 1 ml Kondensat entsteht. Der Reaktionsverlauf kann mittels DC verfolgt werden: 80 $R_f=0.6$ (SiO_2 /Methanol), 81 $R_f=0.3$ (SiO_2 /Methylenchlorid). Sofort nach Zugabe des $ZnCl_2$ entsteht ein Nieder-

schlag. Unterbricht man zu diesem Zeitpunkt die Reaktion, so läßt sich das quartäre Isochinolinium-Salz 67a bzw. 75a nach Absaugen und Umkristallisieren aus Acetonitril bzw. Ethanol in 80 proz. Ausbeute isolieren.

Bei Einsatz von 69a wird nach 72 h, bei Einsatz von 76d nach 24 h das Lösungsmittelgemisch durch Verstärken des N₂-Stroms in die Kühlfalle überkondensiert.

Nachweis des Acetons:

Das Kondensat in der Kühlfalle wird mit schwefelsaurer 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung zum Hydrazon umgesetzt. Schmp. 126 °C (Lit.¹¹²): 126 °C): Aceton- [2.4-dinitrophenylhydrazon].

Isolierung von 80 und 81:

Das zur Chromatographie verwendete Adsorbens wird vor Beschicken der Säule mit N₂ behandelt. Bei Einsatz von 76d wird der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand mehrfach mit Methylendichlorid extrahiert und der Extrakt an Kieselgel (Säule 1.5 x 10 cm) mit Methylendichlorid als Elutionsmittel chromatographiert.

Ausb. 52 % (81), 46 % (Hydrazon). Bei Einsatz von 69a wird der Rückstand, der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt, mit ca. 2 ml absol. N.N-Dimethylformamid versetzt und von Ungelöstem abfiltriert. Im Kühlschrank (ca. - 20 °C) kristallisiert 80. Ausb. 21 % (80), 23 % (Hydrazon).

Allgemeine Vorschrift für die Reduktion quartärer Isochinolinium-Salze (67a, 75a) durch Aluminiumtriisopropylat oder Natriumisopropylat unter ZnCl₂-Zusatz

Die Reaktionsapparatur ist in der Vorschrift s. S. 143 beschrieben. 1.67 mmol Aluminiumtriisopropylat werden bei Einsatz von 75a in 10 ml absol. 2-Propanol gelöst bzw. bei Einsatz von 67a in 10 ml absol. Toluol suspendiert. Bei 70 °C (75a) bzw. 90 °C (67a) wird unter Rühren 1.67 mmol fein pulverisiertes und getrocknetes quartäres Isochinolinium-Salz 67a oder 75a zugegeben und der N₂-Strom so durch die Reaktionsapparatur geleitet, daß

nach 24 h ca. 1 ml Kondensat in der Kühlfalle enthalten ist. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt, s. S. 158. (Anstelle von Aluminiumtriisopropylat kann bei Einsatz von 75a auch die äquimolare Menge an Natriumisopropylat und Zinkchlorid eingesetzt werden; Reaktionszeit: 72 h). Bei Einsatz von 75a wird nach 24 h, bei Einsatz von 67a nach 72 h das Lösungsmittel durch Verstärken des N_2 -Stroms in die Kühlfalle überkondensiert und das Aceton als 2.4-Dinitrophenylhydrazon s. S.159 nachgewiesen. Isolierung und Identifizierung von 80 und 81 erfolgt, wie S.159 beschrieben.

Ausb.

Umsatz <u>67a</u> mit $Al(i-Prop.)_3$	6 % (<u>80</u>)	8 % (Hydrazon)
Umsatz <u>75a</u> mit $Al(i-Prop.)_3$	26 % (<u>81</u>)	22 % (Hydrazon)
Umsatz <u>75a</u> mit Natriumisopropylat	23 % (<u>81</u>)	20 % (Hydrazon)

Spaltung von 69a und 76d mit HCl

0.1 mmol 69a oder 0.2 mmol 76d werden in 2 ml Chloroform gelöst. Beim Einleiten von HCl-Gas entsteht ein weißer Niederschlag. Der nach Abdampfen des Chloroform verbleibende Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Ethanol 67a (90 %) oder 75a (89 %), jeweils als Chlorid.

2-Benzyl-4-cyanisocholiniumchlorid (75a-Chlorid)

Schmp. 207 °C (Ethanol).- IR (KBr): 2280 cm^{-1} (CN).

$C_{17}H_{13}ClN_2$ (280.7)

Ber.	C 72.72	H 4.67	N 9.98	Cl 12.63
Gef.	C 73.00	H 4.32	N 9.77	Cl 12.48

Reaktion von 12 mit Sauerstoff zu 13a und 35a:

600 mg (2.2 mmol) 1-Benzyl-1.4-dihydro-3-chinolyldicarboxamid (12) werden in 10 ml absol. Dioxan gelöst und 24 h wird dann ein langsamer Sauerstoffstrom hindurchgeleitet. Zur Isolierung von 35a wird die Dioxan-

Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach Lösen in Methylendichlorid an Al_2O_3 neutral (MERCK, stand., Aktivitätsstufe II - III) chromatographiert (Säule 1.5 x 30 cm) mit Methylendichlorid als Elutionsmittel. Nur die Fraktion mit $R_f=0.9$ wird abgenommen. Sie enthält 35a und wird nach Einengen auf 0.5 ml mit 5 ml Acetonitril versetzt. Beim Abkühlen auf -20°C kristallisiert 35a. Ausbeute 8.9 mg (1,6 %).- Zur Isolierung von 12 wird die Säule mit Methanol ausgewaschen und das Eluat zur Trockne eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel (Säule 1.5 x 30 cm) mit Acetonitril/Methanol (5:1) chromatographiert. Die Hauptfraktion enthält 12, das nach Abfiltrieren und Abdunsten bis zur Trockne kristallin zurückbleibt: Ausbeute 220 mg (36,6 %).- Zur Isolierung von 13a wird die obere Hälfte der Kieselgelsäule herausgenommen, mit 30 ml 1 proz. Salzsäure versetzt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand lassen sich nach Umkristallisieren aus Ethanol 20 mg (3 %) 13a gewinnen.

F) FORMEL-ÜBERSICHT (*klappseite*)

G) LITERATURVERZEICHNIS

- 1a) A.L.LEHNINGER, Biochemie, Verlag Chemie Weinheim
New York 1977, 2. Auflage, S. 295
- b) Lit. 1a), S. 391
- c) Lit. 1a), S. 327
- d) S.P.COLOWICK, J.VAN EYS, J.H.PARK in M.FLORKIN, E.H.STOTZ;
Comprehensive Biochemistry Vol. 14, S. 1 Elsevier Publ.
Company, Amsterdam 1966
- e) H.SUND in T.P.SINGER; Biological Oxidations S. 603
Interscience Publishers New York 1968
- f) N.O.KAPLAN in P.D.BOYER, H.LARDY, K.MYRBACK; The Enzymes
Vol. 3 S. 105 Academic Press New York 1960
- g) F.M.WESTHEIMER, The Enzymes ed. by P.D.BOYER, H.LARDY und
K.MYRBACK 1, 279 (1959) Academic Press New York
- 2) O.WARBURG und W.CHRISTIAN, Biochem. Z. 287, 291 (1936)
- 3) F.SCHLENK und H.v.EULER, Naturwissenschaften 24, 794 (1936)
- 4) H.v.EULER, H.ALBERS und F.SCHLENK, Z. Physiol.Chem. 237,
180 I (1935)
- 5) H.v.EULER, H.ALBERS und F.SCHLENK, Z. Physiol.Chem. 240,
113 (1936)
- 6a) K.WALLENFELS und H.SCHÖLY, Angew. Chem. 67, 517 (1955)
- b) K.WALLENFELS und H.SCHÖLY, Liebigs Ann. Chem. 621, 215 (1959)
- c) K.WALLENFELS und H.SCHÖLY, Liebigs Ann. Chem. 621, 106 (1959)
- 7) K. WALLENFELS und H.SUND, Biochem. Z. 329, 59 (1957/58)
- 8) D.MAUZERALL und F.H.WESTHEIMER, J.Amer.Chem.Soc. 77, 2261 (1955)
- 9) P.KARLSON, Kurzes Lehrbuch der Biochemie, G.Thieme-Verlag
Stuttgart, 8. Auflage 1972, S. 176
- 10) R.A.BARNES in E.KLINGSBERG, Pyridine and Its Derivatives, Part
One, Interscience Publishers, Inc., New York 1960
- 11) B.CHANCE, Advances in Enzymol. 17, 65 (1956)
- 12) G.DOTZAUER, H.REDETZKI, K.JOHANNISMEIER und TH.BÜCHER,
Dtsch. Z. Gesamte Gerichtl. Med. 41, 15 (1952)
- 13) D.C.DITTMER, L.J.STEFFA, J.R.POTOSKI und R.A.FOUTY,
Tetrahedron Lett. 1961, 827
- 14) D.J.CREIGHTON und D.S.SIGMAN, J.Amer.Chem.Soc. 93, 6314 (1971)
- 15) Y.OHNISHI, M.KAGAMI und A.OHNO, Tetrahedron Lett. 1975, 2437

- 16) R.H.ABELES, R.F.HUTTON und F.H.WESTHEIMER, J.Amer.Chem. Soc. 79, 712 (1957)
- 17) K.WALLENFELS, W.ERTEL und K.FRIEDRICH, Liebigs Ann.Chem. 1973, 1663
- 18) U.K.PANDIT, R.A.GASE, F.R.M.CABRÉ und M.J.DE NIE-SARINK, J.Chem.Soc.Chem.Comm, 1975, 211
- 19) J.F.MUNSHI und M.M.JOULLIÉ, Chem.Comm. 1965, 607
- 20) L.R.GIZZI und M.M.JOULLIÉ, Tetrahedron Lett. 1969, 3117
- 21) S.SHINKAI, H.HAMADA und O.MANABE, Tetrahedron Lett. 1979, 1397
- 22) S.SHINKAI, H.HAMADA, Y.KUSANO und O.MANABE, Tetrahedron Lett. 1979, 3511
- 23) S.SHINKAI, H.HAMADA, Y.KUSANO und O.MANABE, J.Chem.Soc. Perkin II 1979, 699
- 24) K.WALLENFELS und W.HANSTEIN, Angew.Chem. 77, 861 (1965)
K.WALLENFELS und W.HANSTEIN, Liebigs Ann.Chem. 709, 151 (1967)
- 25) A.SHIRRA und C.J.SUCKLING, Tetrahedron Lett. 1975, 3323
- 26) A.SHIRRA und C.J.SUCKLING, Tetrahedron Lett. 38, 3323 (1975)
- 27) A.SHIRRA und C.J.SUCKLING, J.Chem.Soc.Perkin Trans. 2 1977, 759
- 28) W.-H.GÜNDEL, Z.Naturforsch. 34b, 1473 (1979)
- 29) W.-H.GÜNDEL, Z.Naturforsch. 35b, im Druck 1980
- 30) W.-H.GÜNDEL, Z.Naturforsch. 28b, 471 (1973)
- 31) W.-H.GÜNDEL, B.BUECHER und I.HAGEDORN, Z.Naturforsch. 29b, 556 (1974)
- 32) W.-H.GÜNDEL und W.KRAMER, Chem.Ber. 111, 2594 (1978)
- 33) M.MARTÍNEZ-RIPOLL, F.H.CANO, S.GARCÍA-BLANCO, S.MARTÍNEZ-CARRERA und W.-H.GÜNDEL, Acta Crystallogr., Sect. B, 33, 494 (1977)
- 34) K.DALZIEL in The Enzymes (P.D.BOYER), Vol. XI Oxidation-Reduction Part A, 3. Aufl., S.56, Academic Press New York-San Francisco-London 1975
- 35) C.I.BRANDÉN, H.JÖRNVALL, H.EKLUND und B.FURUGREN in The Enzymes (P.D.BOYER), Vol. XI Oxidation-Reduction Part A, 3.Aufl., S.124, Academic Press New York-San Francisco-London 1975
- 36) R.JAENICKE, D.SCHMID, S.KNOF; Biochemistry 7, 919 (1968)
- 37) J.J.HARRIS, R.N.PERHAM; Nature 219, 1025 (1968)

- 38) H.THEORELL in H.SUND; Pyridine Nucleotide-Dependent Dehydrogenases, S. 121 Springer-Verlag Berlin 1970
- 39a) M.J.ADAMS, A.McPHERSON, M.G.ROSSMAN, R.W.SCHEVITZ, J.E.SMILEY, A.J.WONACOTT; *ibid*, S. 157
- b) M.G.ROSSMAN, M.J.ADAMS, M.BUEHNER, G.C.FORD, M.L.HACKERT, P.J. LENTZ, A.McPHERSON, R.W.SCHEVITZ, I.E.SMILEY; Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 36, 179 (1971)
- 40) A.STOCK, E.SANN, G.PFLEIDERER; Liebigs Ann.Chem. 647, 188 (1961)
- 41) H.BERENBOLD, Diplomarbeit Freiburg 1975
- 42) G.T.PILGYNGIN und B.M.GUTSULYAK, Uspekhi khimii 32, 389 (1963). (Russian chemical reviews. London, 32, 167 (1963))
- 43) A.CLAUS und E.MOMBERGER, J.Prakt.Chem. (2) 56, 389 (1897)
- 44a) P.FRIEDLÄNDER, C.F.GOHRING, Ber.Deut.Chem.Ges. 16, 1836 (1883)
- b) S.M.TSANG, E.H.WOOD und J.R.JOHNSON in Org.Syn.Coll.Vol. III, S. 641, John Wiley & Sons, Inc., New York 1955
- c) L.I.SMITH und J.W.OPIE in Org.Syn.Coll.Vol. III, S. 56, JOHN WILEY & Sons, Inc., New York 1955
- 45) A.HANTZSCH, Ber.Deut.Chem.Ges. 19, 37 (1886)
- 46) L.MARION, R.H.F.MANSKE und M.KULKA, Can.J.Research, 24 B, 224 (1946)
- 47) A.GALANT, J.Am.Chem.Soc. 70, 3945 (1948)
- 48) J.F.MUNSHI und M.M.JOULLIÉ, Tetrahedron 24, 1923 (1968)
- 49) K.WALLenfELS und W.KUMMER, Angew.Chem. 69, 506 (1957)
- 50) W.KUMMER, Dissertation Freiburg 1960
- 51) M.D.JOHNSON, J.Chem.Soc. 1962, 283
- 52) Y.KIKUGAWA, M.KURAMOTO, I.SAITO und S.YAMADA, Chem.Pharm.Bull. 21 (9), 1914 (1973)
- 53) F.KRÖHNKE und I.VOGT, Liebigs Ann.Chem. 600, 211 (1956)
- 54) F.KRÖHNKE und I.VOGT, Liebigs Ann.Chem. 600, 228 (1956)
- 55) T.SEVERIN, D.BÄTZ und H.LERCHE, Chem.Ber. 101, 2731 (1968)
- 56) T.SEVERIN, H.LERCHE und D.BÄTZ, Chem.Ber. 102, 2163 (1969)
- 57) H.BENDE, Fette, Seifen, Anstrichm. 70, 937 (1968)
- 58) L.B.BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Auflage, Steinkopf-Verlag Darmstadt 1966, S. 154 ff

- 59) W.-H.GONDEL, Vortrag Universität Freiburg, 10. Mai 1976
- 60) T.H.SIDDALL und W.E.STEWART, Progress in NMR-Spectroscopy, Pergamon Press, 5, 33 (1969)
- 61) M.VAN GORKOM, Quart.Rev. (London), 22, 14 (1968)
- 62) W.H.MILLS und W.H.WATSON, J.Chem.Soc. 97, 741 (1910)
- 63) K.WALLENFELS und H.DIEKMANN, Liebigs Ann.Chem. 621, 166 (1959)
- 64) W.-H.GONDEL, Z.Naturforsch. 33b, 84 (1978)
- 65) B.BUECHER, Dissertation Universität Freiburg 1977
- 66) W.-H.GONDEL, Z.Naturforsch. 30b, 616 (1975)
- 67) W.-H.GONDEL, Z.Naturforsch. 31b, 807 (1976)
- 68) W.-H.GONDEL, Z.Naturforsch. 32b, 193 (1977)
- 69) H.MEERWEIN, Sitzungsber. Ges.Befoerd.Gesamten Naturwiss. Marburg 64, 128 (1929)
- 70) H.R.LEVY, P.TALALAY und B.VENNESLAND in P.D.B. DE LA MARE und W.KLYNE, eds., Progress in Stereochemistry, Vol. 3, Butterworths, London, 1962, S. 299
- 71) H.SUND, H.DIEKMANN und K.WALLENFELS, Adv.Enzym. 26, 115 (1964)
- 72) L.E.OVERMAN, J.Org.Chem. 37, 4214 (1972)
- 73) C.D.DITTMER und B.B.BLIDNER, J.Org.Chem., 38, 2873 (1973)
- 74) J.W.BUNTING und S.H.KABIR, J.Org.Chem. 43, 3562 (1978)
- 75) S.P.COLOWICK, J.VAN EYS und J.H.PARK in "Comprehensive Biochemistry" ed. by M.FLORKIN und E.H.STOTZ, Vol. 14, S. 67f, Elsevier Publishing Company Amsterdam, New York, London 1966
- 76) E.RACKER und I.KIRMSKY, J.Biol.Chem. 198, 731 (1952)
- 77) H.GILMAN und S.M.SPATZ, J.Amer.Chem.Soc. 63, 1556 (1941)
- 78) K.WALLENFELS und H.SUND, Biochem.Zeitschr. 329, 59 (1957)
- 79) H.R.MAHLER und J.DOUGLAS, J.Amer.Chem.Soc. 79, 1159 (1957)
- 80) F.T.TYSON, J.Amer.Chem.Soc. 61, 183 (1939)
- 81) F.W.BERGSTROM und J.H.RODDA, J.Amer.Chem.Soc. 62, 3030 (1940)
- 82) E.WENKERT und R.D.HAUGWITZ, Can.J.Chem. 46, 1160 (1968)
- 83a) N.NUMAO und O.YONEMITSU, Heterocycles 12, 21 (1979)
- b) D.BEAUMONT und R.D.WAIGH, Chemistry and Industry 21, 808 (1978)

- 84) W.BAKER, J.F.W.McOMIE und W.D.OLLIS, J.Chem.Soc. 1951, 200
- 85) P.G.EDGERLY und L.E.SUTTON, J.Chem.Soc. 1951, 1069
- 86) W.BAKER, J.Chem.Soc. 1952, 1443 u. 1447
- 87) H.M.POWELL, Nature, 170, 155 (1952)
- 88) W.D.OLLIS und I.O.SUTHERLAND, J.Chem.Soc.Chem.Comm. 13, 402 (1966)
- 89a) A.S.LINDSEY, Chem.Ind. (London), 1963, 823
- b) A.S.LINDSEY, J.Chem.Soc. 1965, 1689
- 90) H.ERDTMAN, F.HAGLID und R.RYHAGE, Acta Chim.Scand. 18, 1249 (1964)
- 91) I.D.WHITE und B.D.GESNER, Tetrahedron Lett. 1968, 1591
- 92) G.SCHROETER und O.EISLEB, Liebigs Ann.Chem. 367, 101 (1909)
- 93) G.SCHROETER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 52, 2224 (1919)
- 94) W.D.OLLIS, J.S.STEPHANATOU, J.F.STODDART und A.G.FERRIGE, Angew.Chem. 88, 223 (1976)
- 95) W.D.OLLIS, J.A.PRICE, J.S.STEPHANATOU und J.F.STODDART, Angew.Chem. 87, 169 (1975)
- 96) Th.WIELAND, C.FEST und G.PFLEIDERER, Liebigs Ann.Chem. 642, 163 (1961)
- 97) P.KARLSON, Kurzes Lehrbuch der Biochemie, G.Thieme-Verlag Stuttgart, 8. Auflage 1972, Seite 178
- 98) E.M.KOSOWER, Biochim.Biophys.Acta, 56, 474 (1962)
- 99) Lit. 97), S. 181
- 100) Lit. 1a), S. 243
- 101) P.MITCHELL, Angew.Chem. 91, 718 (1979)
- 102) Lit. 1a), S. 431
- 103) Lit. 1a), S. 430
- 104) P.MITCHELL, Biol.Rev. 41, 445 (1966)
- 105) L.F.FIESER und M.FIESER, Organische Chemie, Verlag Chemie Weinheim 1965, S. 469 und 509
- 106) W.VON E.DOERING und T.C.ASCHNER, J.Amer.Chem.Soc. 75, 393 (1953)
- 107) R.B.WOODWARD, N.L.WENDER und F.J.BRUTSCHY, J.Amer.Chem.Soc. 67, 1425 (1945)

Lebenslauf

Am 22. April 1949 wurde ich als Sohn des Landwirts Hans Berenbold und seiner Ehefrau Karolina, geb. Rothmund, in Illwangen (Oberer Linzgau) geboren.

Nach der Grundschulausbildung von 1956 bis 1960 in Illmensee besuchte ich das Gymnasium in Wilhelmsdorf, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.

1968/69 leistete ich in Immendingen (Donau) den Grundwehrdienst ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg mit dem Studium der Chemie. Im Wintersemester 1971/72 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung, im Wintersemester 1974/75 das mündliche Diplom-Chemiker-Hauptexamen ab. Die Anfertigung der Diplomarbeit erfolgte im Anschluß daran in der Mediziner Abteilung bei Prof. Dr. I. Hagedorn.

Von Januar 1974 bis September 1977 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, zuerst im anorganischen Grundpraktikum dann im Praktikum für Mediziner, Zahnmediziner und Lehramtbiologen tätig. Seit Oktober 1977 bin ich als wiss. Angestellter (Assistent) in der Mediziner Abteilung beschäftigt. Die experimentellen Arbeiten zur vorliegenden Dissertation wurden in den Jahren 1976 bis 1979 ausgeführt.

Druck: D. Gräbner, 8602 Altendorf - Tel. 09545/8791